

Kissan hyperaldosteronismi ja hyperadrenokortisismi

Kirjallisuuskatsaus

ELK Julia Gustafsson

Lisensiaatin tutkielma, Pieneläinten sisätaudit, Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto,
Eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin Yliopisto 2018



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning - Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author Julia Gustafsson			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Kissan hyperaldosteronismi ja hyperadrenokortisismi			
Oppiaine - Läroämne - Subject Pieneläinten sairaudet, endokrinologia			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum - Month and year Maaliskuu 2018	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 58
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Tämä on kirjallisuuskatsaus kissojen hyperaldosteronismista sekä hyperadrenokortisismista. Työn tarkoitus on antaa suomenkielistä lisätietoa kyseisistä sairauksista ja toimia eläinlääkärin aputyökaluna praktiikassa.</p> <p>Primääriässä hyperaldosteronismissa lisämunuaiskuori tuottaa liikaa aldosteronia, mikä aiheuttaa verenpaineen nousua sekä hypokalemiaa. Hyperaldosteronismilla on kaksi taustasyitä: kasvainmuutos lisämunuaisessa tai lisämunuaiskuoren liikakasvu. Kasvainmuoto on huomattavasti yleisempi. Diagnostiikassa korkean verenpaineen ja/tai hypokalemian löytyminen on oleellista. Tyypilliset oireet liittyvät vähintään toiseen näistä, esimerkiksi lihasheikkous ja silmänpohjamuutokset. Hyperaldosteronismia epäiltäessä mitataan seerumin aldosteronipitoisuus, joka tyypillisesti on voimakkaasti koholla. Ultraäänitutkimuksella etsitään viitteitä suurentuneista lisämunuaisista tai lisämunuaiskasvaimesta. Kasvainperäisessä hyperaldosteronismissa lisämunuaisen poisto on suositelluin hoitomuoto. Hyperaldosteronismin hypokalemiaa ja korkeaa verenpainetta voidaan hoitaa myös oireenmukaisella lääkehoidolla. Onnistuneen leikkauksen jälkeen ennuste on erinomainen, vaikka komplikaatoriski on melko suuri. Elinajanodote on useampia vuosia. Lääkehoidolla ennuste on hieman huonompi.</p> <p>Hyperadrenokortisismissa eli Cushingin oireyhtymässä lisämunuaiskuori tuottaa liikaa kortisolia, mikä aikaansaa elimistön immuunisuppression ja katabolisen tilan sekä ohentaa ihoa. Hyperadrenokortisismissa taustasyitä on kolme: aivolisäkeperäinen tai lisämunuaisperäinen kasvain tai iatrogeeninen eli (kortisoni)hoidon aiheuttama. Yleensä kissan hyperadrenokortisismi on aivolisäkeperäistä. Oireet liittyvät tyypillisesti rinnakkaiseen diabetes mellitukseen sekä kortisolin ihovaikutuksiin. Potilaat ovat lihasköyhiä ja vatsaontelo on laajentunut. Karvattomuutta esiintyy usein ja iho on altis repeämiselle ja mustelmille. Kissa juo, virtsaa ja syö normaalia enemmän. Diagnostiikka ei ole yksiselitteistä. Suositelluin seulontakoe on matala-annoksen deksmetasonisuppressiokoe. Myös virtsan kortisoli-kreatiniinisuhdetta voidaan hyödyntää. Kun hyperadrenokortisismi on vahvistettu, on eroteltava, mikä muoto on kyseessä. Diagnostinen kuvantaminen on hyödyllinen apuväline. Lisäksi deksmetasonisuppressiokoe yhdistettynä virtsan kortisoli-kreatiniinisuhteen mittaukseen voi antaa osviittaa siitä, onko kyseessä lisämunuais- vai aivolisäkeperäinen sairaus. Hyperadrenokortisismien hoitoa hankaloittavat monet tekijät, joten ennuste on hyperaldosteronismiin nähden varauksellisempi. Sairauden harvinaisuuden vuoksi sen hoitoa ei ole tutkittu suurilla kissamäärillä eikä yhtä hoitosuosistusta ylitse muiden voida antaa. Hoitovaihtoehtoina ovat aivolisäkkeen tai lisämunuais(t)en poisto, aivolisäkkeen säteilytys sekä lääkehoito. Aivolisäkkeen poistoa tai säteilytystä ei ole toistaiseksi mahdollista tehdä Suomessa. Lääkevaihtoehtoista triloastaani on eniten käytetty ja tutkittu. Kirurgiaan liittyy suuri komplikaatoriski, mutta onnistuneen leikkauksen jälkeen kissan elinikä vaihtelee kuukausista useampiin vuosiin.</p> <p>Hyperaldosteronismi on todennäköisesti alidiagnosoitu sairaus ja sitä kannattaa epäillä kaikilla hypokaleemisilla ja korkeaa verenpainetta sairastavilla kissoilla. Tulevaisuuden tutkimuskohteita hyperadrenokortisismien saralla ovat karvojen kortisolipitoisuuden mittaaminen, etomidaatin käyttö lääkehoidossa sekä kotona suoritettavan deksmetasonisuppressiokokeen ja virtsan kortisoli-kreatiniinisuhteen hyödyntäminen diagnostiikassa.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords Kissa, hyperaldosteronismi, aldosteroni, hyperadrenokortisismi, Cushing, kortisoli, hyperkortisolismi			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) prof. Thomas Spillmann, ELT Susanne Kilpinen			

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Lisämunuaisen kuorikerroksen fysiologia	2
2.2 Hyperaldosteronismi	4
2.2.2 Luokittelu	5
2.2.2.1 Primääri hyperaldosteronismi	5
2.2.2.2 Sekundääri hyperaldosteronismi	6
2.2.3 Esiintyvyys	6
2.2.4 Kliininen kuva	7
2.2.5 Diagnostiikka	9
2.2.5.1 Laboratoriotutkimukset	10
2.2.5.1.1 Veritutkimukset	10
2.2.5.1.2 Virtsatutkimukset	13
2.2.5.2 Verenpaine ja kohde-elinvauriot	14
2.2.5.3 Diagnostinen kuvantaminen	15
2.2.5.4 Aldosteronin suppressiokokeet	16
2.2.5.5 Erotusdiagnoosit ja eri muotojen erottelu	18
2.2.5.5.1 Yhteys krooniseen munuaisten vajaatoimintaan	19
2.2.6 Hoito ja ennuste	20
2.2.6.1 Kirurginen hoito	20
2.2.6.2 Lääkkeellinen hoito	22
2.2.6.3 Ennuste	23
2.3 Hyperadrenokortisismi eli Cushingin oireyhtymä	24
2.3.1 Luokittelu	24
2.3.2 Esiintyvyys	25
2.3.3 Kliininen kuva	26
2.3.3.1 Hyperadrenokortisismi ja diabetes mellitus	29
2.3.4 Diagnostiikka	30
2.3.4.1 Laboratoriokokeet	30
2.3.4.1.1 Veritutkimukset	30
2.3.4.1.2 Virtsatutkimukset	32
2.3.4.2 Endokriiniset seulontakokeet	33
2.3.4.2.1 Virtsan kortisolin ja kreatiniinin suhde	33
2.3.4.2.2 ACTH-stimulaatiokoe	34
2.3.4.2.3 Matala-annoksen deksametasonisuppressiokoe	36
2.3.4.3 Hyperadrenokortisismien eri muotojen erottelu	37

2.3.4.3.1 Matala-annoksinen deksmetasonisuppressiokoe.....	37
2.3.4.3.2 Korkea-annoksinen deksmetasonisuppressiokoe.....	39
2.3.4.3.3 α -MSH, ACTH ja sen prekursorit	39
2.3.4.3.4 Diagnostinen kuvantaminen.....	40
2.3.5 Hoito ja ennuste	43
2.3.5.1 Kirurginen hoito.....	43
2.3.5.1.1 Aivolisäkkeen poisto	43
2.3.5.1.2 Lisämunuaisen poisto	44
2.3.5.2 Lääkkeellinen hoito	46
2.3.5.2.1 Trilostaani	46
2.3.5.2.2 Mitotaani	48
2.3.5.2.3 Muut lääkkeet	49
2.3.5.3 Aivolisäkkeen säteilytys	50
2.3.5.4 Iatrogeeninen hyperadrenokortisismi	51
2.3.5.5 Ennuste.....	51
3 POHDINTA	53
4 LÄHDELUETTELO	58

1 JOHDANTO

Vanhemmilla kissoilla korkea verenpaine ja veren matala kalium-pitoisuus eli hypokalemia ovat yleisiä löydöksiä. Usein näitä hoidetaan oireenmukaisesti eikä taustasyitä selvitetä eläinlääkärin toimesta kovinkaan syväluotaavasti ja diagnoosi saattaa jäädä puolitiehen. Monen muun sairauden ohella myös hyperaldosteronismi voi olla näiden löydösten taustalla. Viimeaikoina on lisääntyvässä määrin julkaistu tutkimuksia ja tapauselostuksia hyperaldosteronismia sairastavista kissoista. Sairautta ei voida vielä pitää yleisenä, mutta osasy tähän lienee verrattain heikko tietämys sairaudesta ja sen sekoittaminen vanhalla kissalla yleiseen krooniseen munuaisten vajaatoimintaan.

Hyperadrenokortisismi eli Cushingin oireyhtymä on koiralla tavallinen hormonaalinen sairaus. Kyseistä sairautta esiintyy myös kissoilla, mutta huomattavasti harvinaisempana. Sairauden kliininen kuva ja patologiset löydökset eroavat merkittävästi koirien ja kissojen välillä. Harvinaisuutensa vuoksi kissan hyperadrenokortisismi ei ole kovin hyvin tiedostettu eikä tunnettu eläinlääkäreiden keskuudessa.

Tämä on kirjallisuuskatsaus kissan hyperaldosteronismista ja hyperadrenokortisismista. Halusin perehtyä itselleni hieman tuntemattomampiin kissojen sairauksiin, joilla kuitenkin on kliinistä merkitystä. Erityisen mielenkiintoiseksi aiheen tekee kyseisten sairauksien diagnosoinnin sudenkuopat, epäilty alidiagnosoiminen sekä hoidon haasteet.

Tietojemme mukaan näistä aiheista ei ole aikaisemmin tehty suomenkielistä julkaisua. Työn tarkoituksena on lisätä eläinlääkäreiden tietoisuutta kissan lisämunuaiskuoren sairauksista ja tarjota tiivis yhteenveto siitä, mitä tällä hetkellä tiedetään kissojen hyperadrenokortisismista ja hyperaldosteronismista. Toivon tämän työn myös inspiroivan kollegoja tutkimustyön saralla, sillä nämä aiheet tarjoavat monta kiinnostavaa lisätutkimuskohdetta. Eläinlääkäreiden tietoisuuden lisääntyessä toivottavasti mahdollisimman moni kissa päätyy entistä nopeammin oikeaan lisämunuaiskuoren sairauden diagnoosiin ja sen myötä oikean hoidon pariin.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Lisämunuaisen kuorikerroksen fysiologia

Lisämunuaiset ovat useita hormoneja erittävät parilliset umpieritysrauhaset, jotka sijaitsevat munuaisten etupuolella. Lisämunuainen koostuu kahdesta erillisestä osasta, kuori- ja ydinkerroksesta. Kuorikerros jakautuu histologisesti kolmeen erilaiseen kerrokseen: *zona glomerulosaan*, *zona fasciculataan* ja *zona reticularikseen*. Glukokortikoideja sekä androgeeneja erittyy pääasiassa *zona fasciculatasta*, mutta myös *zona reticulariksesta*. Nämä kaksi kerrosta toimivat histologisista eroista huolimatta pitkälti yhtenä toiminnallisena yksikkönä. *Zona glomerulosa* vastaa mineralokortikoidien tuotannosta. Kortikoidit ja androgeenit ovat steroidihormoneja, joiden synteesin alkukomponenttina toimii kolesteroli. Kolesterolista tehdään useiden eri entsyymien avulla mm. progesteronia, aldosteronia, kortisolia ja testosteronia (kirjassa Galac ym. 2010). Kissalla steroidihormonit metaboloituvat pääasiassa maksassa ja eritetään sapen mukana ulosteeseen, mutta pieni osa eritetään myös munuaisten kautta virtsaan (Goossens ym. 1995, Brown ym. 2001, Syme ym. 2007).

Aldosteroni on lisämunuaiskuoren *zona glomerulosasta* erittyvä mineralokortikoidi, joka säätelee verenkierron natrium- ja kaliumionien pitoisuuksia sekä suonensisäisen nesteen tilavuutta (kirjassa Feldman 2015). Aldosteronia syntetisoidaan myös sydämessä, aivoissa ja verisuonissa (Conell ym. 2008). Aldosteronin pääkohdekudoksia ovat peräsuolen, munuaisten ja sylkirauhasten epiteelikudos (kirjassa Galac ym. 2010). Muita kohdekudoksia ovat mm. rasvakudos ja verisuonisto (Conell ym. 2008). Munuaisten nefroneissa aldosteroni aktivoi solukalvon natriumkanavia, minkä seurauksena natrium virtaa solujen sisään ja kalium ulos soluista virtsaan (kirjassa Galac ym. 2010). Aldosteroni on oleellinen osa verenpainetta säätelevää reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmää (RAA-järjestelmä). Seerumin K⁺-ionien pitoisuuden nousu sekä verenpaineen lasku ja reniini-ensyymi stimuloivat suoraan aldosteronin vapautumista verenkiertoon (kirjassa Feldman 2015). Munuaiset lisäävät reniinin tuotantoa reaktion matalaan verenpaineeseen, vähentyneeseen munuaisten verenvirtaukseen tai vähentyneeseen natriumin pitoisuuteen. Reniinin vaikutuksesta maksan tuottama

angiotensinogeeni muuttuu angiotensiini I:ksi ja angiotensiinikonvertaasi-entsyymin (angiotensin converting enzyme ACE) vaikutuksesta edelleen angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II stimuloi aldosteronin tuotantoa ja supistaa verisuonia. Kaliumin vaikutus ei ole riippuvainen RAA-järjestelmästä ja se vaikuttaa aldosteronin tuotantoon suoraan *zona glomerulosan* soluissa (kirjassa Galac ym. 2010). Aldosteroni vaikuttaa erityisesti munuaisten nefroneiden distaaliosissa lisäten Na^+ - ja Cl^- -ionien takaisinimeytymistä verenkiertoon sekä K^+ - ja H^+ -ionien erittymistä virtsaan. Na^+ -ionien mukana imeytyy myös vettä, jolloin suonensisäisen nesteen määrä lisääntyy ja verenpaine nousee (kirjassa Feldman 2015). Aldosteronin eritykseen vaikuttaa lisäksi mm. aivolisäkkeen etulohkon adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH) sekä useat erilaiset neurotransmiterit, mutta näillä ei ole yhtä suoraa negatiivista palautevaikutusta aldosteronin eritykseen (kirjassa Galac ym. 2010, DeClue ym. 2011).

Kortisoli on lisämunuaiskuoren *zona fasciculata*sta ja *zona reticularik*sesta erittyvä merkittävin glukokortikoidi. Kortisoli kiinnittyy glukokortikoidireseptoreihin, joita esiintyy lähes kaikissa elimistön kudoksissa. Kortisoli ylläpitää normoglykemiaa eli veren normaalia glukoosipitoisuutta stimuloimalla glukoneogeneesia eli glukoosin tuotantoa muista rakennusaineista kuten proteiineista ja rasvasta (kirjassa Feldman 2015). Kortisoli vähentää solujen glukoosin sisäänottoa ja proteiinisynteesiä, jolloin enemmän aminohappoja vapautuu glukoneogeneesiin käyttöön. Rasvakudoksessa kortisoli aiheuttaa lipolyyysiä eli rasvakudoksen hajoamista vapaiksi rasvahapoiksi, joita niin ikään käytetään glukoneogeneesissa. Mikäli kortisolia eritetään liikaa, se aikaansaa hyperglykemian, johon haima vastaa tuottamalla suuria määriä insuliinia. Tämä hyperinsulinemia yleensä ajaa kortisolin lipolyyttisten vaikutusten yli ja aikaansaa päinvastoin lipogeneesia eli rasvan muodostumista (kirjassa Galac ym. 2010). Glukokortikoidien ylimäärä saa aikaan elimistön immuunisuppression muun muassa vähentämällä lymfosyyttien ja eosinofiilien määrää (Lowe ym. 2008), T-solujen aktivaatiota ja lisääntymistä sekä B-solujen vasta-ainetuotantoa ja lisääntymistä, heikentämällä makrofagien tulehdusvälittäjäaineiden ilmentymistä sekä hidastamalla dendriittisolujen kehitystä ja toimintaa (Tuckermann ym. 2005). Kortisolin erittymistä säätelee suoraan aivolisäkkeen etulohkosta ja pars intermediasta erittyvä ACTH. ACTH:ta taas säätelee hypotalamuksesta erittyvä kortikotropiineja vapauttava hormoni

(corticotropin-releasing hormone CRH) sekä keskushermoston hermovälittäjäaineet. Tälle neuroendokriiniselle säätelyjärjestelmälle on tyypillistä hormonien jaksoittainen erittyminen, stressin aiheuttama stimulaatio ja kortisolin negatiivinen palautevaikutus. Kissalla kortisolin erityys on jaksoittaista, mutta yhtä suuria eroja eri vuorokauden aikoina erittyneessä kortisolissa kuin ihmisellä ei ole havaittu (kirjassa Feldman 2015). Päiväkohtaista vaihtelua vaikuttaa kuitenkin esiintyvän (Goossens ym. 1995). Keskushermosto säätelee ACTH-pulssien määrää ja voimakkuutta. Kissalla tosin aivolisäkkeen pars intermedia erittää jatkuvasti aktiivisesti ACTH:ta. Eritykseen vaikuttaa suoraan esimerkiksi käsittelyn aiheuttama stressi ja β -adrenerginen stimulaatio. Kissa on koiraa selkeästi herkempi reagoimaan stressiin voimakkaalla kortisolin erityksellä. Pienikin käsittely esimerkiksi eläinlääkäriässä voi aiheuttaa merkittävän nousun kissan kortisolin erityksessä (Willemse ym. 1993, Kemppainen ym. 1999). Elimistön kortisolin lisääntyvä määrä vähentää sekä suoraan ACTH:n erittymistä aivolisäkkeestä että kortikotropiineja vapauttavan hormonin eritystä hypotalamuksesta. Viime vuosina on huomattu, että kortisolin eritykseen vaikuttaa ACTH:n lisäksi useita muitakin tekijöitä, kuten monet kasvutekijät, erilaiset välittäjäaineet sekä lisäkilpirauhasen parakriininen säätely (kirjassa Galac ym. 2010).

2.2 Hyperaldosteronismi

2.2.1 Etiologia

Hyperaldosteronismissa aldosteronia erittyy jatkuvasti liian suuria määriä, jolloin verenpaine nousee ja kaliumia menetetään virtsaan. Pitkäaikainen altistus mineralokortikoideille voi johtaa sidekudoksen lisääntymiseen kudoksissa ja sileiden lihassolujen sekä endoteelisolujen lisääntyneeseen määrään esimerkiksi sydämessä ja munuaisissa (kirjassa Galac ym. 2010).

Yleisimmin kissojen hyperaldosteronismin taustalla on unilateraalinen lisämunuaiskuoren kasvain, joka voi olla joko adenooma tai karsinooma (kirjassa Feldman 2015). Bilateraalisia kasvaimiakin on raportoitu (Roderick ym. 2005). Aldosteronia erittäviä kasvaimia on raportoitu myös yhdessä muiden hormonaalisten

kasvainten kanssa (Reimer ym. 2005). Ihmisillä vastaava usean hormoneja erittävän elimen kasvaimen aiheuttava sairaus tunnetaan MEN:nä (multiple endocrine neoplasia) (Trump ym. 1996) Lisämunuaisen kasvain voi tuottaa samanaikaisesti aldosteronin kanssa myös esimerkiksi progesteronia ja/tai kortisolia (DeClue ym. 2005, Briscoe ym. 2009, Guerios ym. 2015).

Lisäksi esiintyy ei-kasvainperäistä idiopaattista bilateraalista lisämunuaiskuoren *zona glomerulosan* nodulaarista hyperplasiaa eli liikakasvua (Javadi ym. 2005). Lisämunuaiskuoren hyperplasian etiologia ei ole täysin selvillä. Ihmisillä on epäilty, että taustalla on jokin verenkierrossa kiertävä lisämunuaiskuorta stimuloiva tekijä (Griffing ym. 1985). Freteillä on huomattu, että kastraatio lisää luteinisoivasta hormonista riippuvaisten lisämunuaiskuoren kasvainten ja hyperplasian esiintyvyyttä (Schoemaker ym. 2002). Lisäksi rotilla on havaittu, että estrogeeni vaikuttaa angiotensiini II-reseptoreiden ilmentymiseen ja sen seurauksena aldosteronin heikentyneeseen angiotensiini II-vasteeseen (Roesch ym. 2000). Kissoilla on havaittu huomattavasti korkeampia plasman aldosteronin reniinin aktiivisuus-suhteita (aldosterone renin ratio ARR) kastroiduilla kissoilla verrattuna intakteihin (Javadi ym. 2004).

2.2.2 Luokittelu

2.2.2.1 Primääri hyperaldosteronismi

Primäärissä hyperaldosteronismissa on kyseessä lisämunuaiskuoren sairaus, jossa epänormaalit *zona glomerulosan* solut erittävät itsenäisesti liian suuria määriä aldosteronia ja veren aldosteronipitoisuus on koholla. Solut voivat olla kasvainperäistä tai ei-kasvainperäistä alkuperää (kirjassa Feldman 2015). Veren reniinipitoisuus on matalahko, sillä aldosteronin ylimäärä supressoi reniinin eritystä (kirjassa Galac ym. 2010). Kasvainperäisessä primäärissä hyperaldosteronismissa aldosteronipitoisuudet ovat yleensä hyvin suuria verrattuna hyperplasiapotilaisiin, joiden aldosteronipitoisuus on vain hieman koholla tai viiterajojen yläpäässä. Primäärissä hyperaldosteronismissa aldosteroni-reniini-suhde on tyypillisesti koholla. Hyperaldosteronismi aiheuttaa tyypillisesti korkeaan verenpaineeseen ja hypokalemiaan liittyviä oireita (kirjassa Galac

ym. 2010). Tässä kirjallisuuskatsauksessa keskitytään primääriin hyperaldosteronismiin, johon viitataan jatkossa pelkästään hyperaldosteronismina.

2.2.2.2 Sekundääri hyperaldosteronismi

Sekundäärin hyperaldosteronismin taustalla on hypovolemiaa aiheuttava sairaus, joka aktivoi reniini-angiotensiini-järjestelmää ja sen seurauksena myös aldosteronin sekä reniinin tuotantoa (kirjassa Galac ym. 2010). Sekundäärissä hyperaldosteronismissa sekä aldosteroni- että reniinitasot ovat korkeita. Kyseessä ei siis ole lisämunuaiskuoriperäinen sairaus vaan jonkun muun elimen sairaus. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi sydämen vajaatoiminta ja krooninen munuaisten vajaatoiminta (kirjassa Feldman 2015). Lisäksi sekundäärissä hyperaldosteronismissa ARR on matala (katsauksessa Chiamonte ym. 2007).

2.2.3 Esiintyvyys

Hyperaldosteronismi eli Connin oireyhtymä kuvailtiin ihmisellä ensimmäisen kerran 1955 ja sitä pidettiin harvinaisena usean vuosikymmenen ajan (kirjassa Feldman 2015). Viimeaikaisten tutkimusten mukaan kyseinen sairaus on kuitenkin merkittävä ihmisen hypertension eli korkean verenpaineen syy ja taustasyynä noin 6 %:lla korkeaa verenpainetta sairastavista ihmisistä (Fogari ym. 2007) ja n. 10 %:lla verenpaineen hoitoon vastaamattomista ihmispotilaista (Douma ym. 2008). Kissoilla hyperaldosteronismi kuvailtiin ensimmäisen kerran 1983 (Eger ym. 1983). Hyperaldosteronismia on raportoitu myös koirilla (Breitschwerdt ym. 1985, Rijnberk ym. 2001b, Johnson ym. 2006). Lemmikkieläimistä kissalla on suurin todennäköisyys sairastua primääriin hyperaldosteronismiin ja tapauksia on raportoitu huomattavasti enemmän kuin esimerkiksi koiralla (kirjassa Galac ym. 2010).

Hyperaldosteronismi ei ole kissoilla yleinen sairaus, mutta jatkuvasti lisääntyvät potilastapaukset puhuvat sen puolesta, että sen hyperaldosteronismin esiintyvyys kasvaa. Todennäköisesti sairaus on kuitenkin alidiagnosoitu, sillä hyperaldosteronismi muistuttaa oirekuvaltaan hyvin paljon yleisesti esiintyvää kroonista munuaisten

vajaatoimintaa (kirjassa Feldman 2015). Tarkkaa esiintyvyyttä kissapopulaatioissa ei ole tutkittu, mutta varmoja tapauksia sairastuneista kissoista on tähän kirjoittamishetkeen mennessä kansainvälisesti raportoitu yli 50 kappaletta.

Raportoitujen histopatologisten löydösten perusteella lisämunuaiskuoren unilateraalisia karsinoomia esiintyy kissoilla hieman useammin kuin unilateraalisia adenoomia, kun taas bilateraalin hyperplasia ei ole yleistä ja bilateraalin adenooma jopa harvinaista (katsauksessa Djajadiningrat-Laanen ym. 2011).

2.2.4 Kliininen kuva

Tyypillinen potilas on steriloitu tai kastroidu, yli 10-vuotias kissa (kirjassa Feldman 2015), mutta hyperaldosteronismia on raportoitu jopa 5-vuotiaallakin kissalla (MacKay ym. 1999). Sukupuolella tai rodulla ei vaikuta olevan merkitystä sairastumisalttiuteen (kirjassa Feldman 2015).

Kliinisessä yleistutkimuksessa löydökset ovat yleensä seurausta hypokalemiasta tai korkeasta verenpaineesta. Hyperaldosteronismin yleiseen oirekuvaan kuuluu vähitellen paheneva hypokaleeminen polymyopatia eli hypokalemiaan liittyvä lihasheikkous (kirjassa Feldman 2015). Kaliumin määrän väheneminen heikentää hermoimpulssin kulkeutumista lihaksessa. Hypokalemian taustalla on K⁺-ionien jatkuva menetys virtsaan (kirjassa Galac ym. 2010). Lihasheikkous voi ilmetä kervikaalisena ventrofleksiona eli kykenemättömyytenä pitää päätä pystyssä johtuen kissan anatomiasta ja niskan *ligamentum nuchae* -jänteen puuttumisesta, takajalkojen heikkoutena, plantaarisena (jalkapohja maassa) kävelynä, ongelmina hyppimisessä, ja ataksiana (kirjassa Feldman 2015). Joillakin kissoilla voi esiintyä takajalkojen kankeutta, syömisvaikeuksia (Moore ym. 2000a) tai kollapseja (Eger ym. 1983, MacKay ym. 1999, Rijnberk ym. 2001a) sekä yleistä letargiaa (Eger ym. 1983) ja ajoittaista etujalkojen kankeutta (Roderick ym. 2005). Yleistynyttä lihaskipua (myalgia) (Moore ym. 2000a) sekä takajalkojen paikallista kipua (Roderick ym. 2005) on raportoitu. Myös hengitysvaikeuksia, refleksien hitautta ja heikkoa lihastonusta voi ilmetä lihaspareesin seurauksena (Eger ym. 1983, Rijnberk ym. 2001a, Haldane ym. 2007). Läähätystä ja levottomuutta voi esiintyä (Rijnberk ym. 2001a). Pahimmillaan hypokalemia voi johtaa hengityslamaan, joskin tämä on

harvinaista (Haldane ym. 2007). Lihasheikkoutta esiintyy tyypillisesti, kun plasman K^+ -pitoisuus on $< 2,5$ mmol/l, mutta lihasoireiden voimakkuus ei suoraan korreloi plasman K^+ -pitoisuuden kanssa (katsauksessa Djajadiningrat-Laanen ym. 2011). Hypokalemian oireet voivat alkaa äkillisesti tai esiintyä jaksoittain. Hypokalemian aiheuttaman lihasheikkouden oireet havaitsee ensimmäisenä yleensä omistaja (kirjassa Feldman 2015).

Tyypilliseen oirekuvaan kuuluvat myös korkeaan verenpaineeseen liittyvät silmäoireet kuten korkean verenpaineen seurauksena irronneet verkkokalvot ja sitä seuraava akuutti sokeus tai ja silmän värin äkillinen muutos verenvuodon seurauksena (kirjassa Feldman 2015). Korkea verenpaine voi aiheuttaa myös munuaisvaurion, hypertensiivisen enkefalopatian tai sydänvaurioita, jolloin kissalla voi olla näihin liittyviä löydöksiä kuten sydämen sivuääni, proteinuriaa tai neurologisia oireita (Brown ym. 2007). Kaikilla hyperaldosteronismikissoilla ei kuitenkaan välttämättä ole havaittavissa juuri näitä tyypillisimpiä kliinisiä oireita (MacKay ym. 1999, DeClue ym. 2005, Renschler ym. 2009).

Lisääntynyttä virtsaamista ja juomista esiintyy pienellä osalla hyperaldosteronismikissoista ja usein jonkun muun rinnakkaissairauden, esimerkiksi kroonisen munuaisten vajaatoiminnan, hypertyreoosin tai diabetes mellituksen seurauksena (Flood ym. 1999, Roderick ym. 2005, Haldane ym. 2007). Hyperaldosteronismia sairastavalla koiralla tosin oireilun on arveltu johtuvan antidiureettisen hormonin eli vasopressiinin vapautumiseen vaikuttavan osmoottisen kynnysarvon kohoamisesta sekä vasopressiiniresistenssistä (Rijnberk ym. 2001b). Asiasta ei ole tutkimuksia kissoilla. Toisaalta hypokalemia voi aiheuttaa myös palautuvan munuaisperäisen diabetes insipiduksen, jonka seurauksena eläin juo ja virtsaa enemmän (kirjassa Feldman 2015). Joskus voi esiintyä ripulia (Rose ym. 2007). Pienehköllä osalla hyperaldosteronismikissoista esiintyy joko vähentynyttä tai lisääntynyttä ruokahalua (Eger ym. 1983, Roderick ym. 2005). Jotkut kissat laihtuvat voimakkaasti (Flood ym. 1999, DeClue ym. 2005, Lo ym. 2014).

Jatkuva ja vakava hypokalemia voi vähentää insuliinin eritystä ja sitä kautta aiheuttaa glukoosi-intoleranssia (Flood ym. 1999). Hyperaldosteronismia sairastavista ihmisistä 10-50 %:lla on havaittu glukoosi-intoleranssia ja/tai diabetes mellitusta (Fallo ym. 2006).

Diabetes mellitus voi siten liittyä kissan hyperaldosteronismiin (Flood ym. 1999, DeClue ym. 2005, Briscoe ym. 2009, Smith ym. 2012). Hiilihydraattien intoleranssi on näissä tapauksissa todennäköisesti seurausta liiallisen progestageenien tuotannon aiheuttamasta insuliinin antagonistisesta vaikutuksesta (kirjassa Feldman 2015). Ihmisillä tiedetään hyperaldosteronismin liittyvän myös metaboliseen oireyhtymään ja tyyppin 2 diabetekseen (Fallo ym. 2006, Sowers ym. 2009). Vertailun vuoksi kissojen diabetes mellitus on yleensä juuri tyyppiä 2 (teoksessa Reusch ym. 2010). Metaboliseen oireyhtymään liittyy tyypillisesti insuliiniresistenssi, proinflammatoristen proteiinien lisääntynyt määrä ja veritulppariski (Sowers ym. 2009). Kissoilla vastaavasta metabolisesta oireyhtymästä löytyy toistaiseksi vain yksi julkaisu (Okada ym. 2017). Kyseisen oirekuvan liittymistä hyperaldosteronismiin kissalla ei ole toistaiseksi osoitettu varmasti eikä asiasta löydy viitteitä kirjallisuudesta. Muutamassa tapauksessa kissalla on ollut hyperaldosteronismin lisäksi rinnakkaissairautena diabetes mellitus (Flood ym. 1999, DeClue 2005, Smith ym. 2012). Hyperaldosteronismin aikaisen diabetes mellituksen paranemista hyperaldosteronismin kirurgisen hoidon jälkeen on raportoitu (DeClue ym. 2005). Hyperglykemian taustalla voi olla myös kissan kokema stressi (Rand ym. 2002).

Joillakin kissoilla todetaan kliinisessä yleistutkimuksessa selkeä lihaskato (Eger ym. 1983, Flood ym. 1999, Briscoe ym. 2009), huonokuntoinen turkki (Flood ym. 1999, MacKay ym. 1999, DeClue ym. 2005), hauras iho (kissoilla, joilla liitännäissairautena hyperprogesteronismi) (DeClue ym. 2005, Briscoe ym. 2009) tai palpoitavissa oleva lisämunuaisen massa vatsaontelon kraniaaliosassa (MacKay ym. 1999, DeClue ym. 2005, Briscoe ym. 2009, Leshinsky ym. 2016). Hyperaldosteronismiin liittyvät usein munuais- ja kardiovaskulaariset komplikaatiot kuten sydämen sivuääni, arytmiat ja takykardia (Eger ym. 1983, Rijnberk ym. 2001a, DeClue ym. 2005, Javadi ym. 2005, Lo ym. 2014).

2.2.5 Diagnostiikka

Hyperaldosteronismia ei diagnosoida kissoilla kovinkaan usein. Yleisin syy tähän lienee se, että sairaus muistuttaa kliinisesti yleistä kroonista munuaisten vajaatoimintaa, jolloin diagnostiikka saattaa jäädä munuaissairauden toteamiseen. Hyperaldosteronismia

epäiltäessä tulee sulkea pois muut mahdolliset korkean verenpaineen ja/tai hypokalemian syyt. Hoidon kannalta on myös tärkeää erottaa toisistaan sairauden kasvain- ja hyperplastinen muoto. Varma diagnoosi saadaan lisämunuaisen histopatologisella tutkimuksella, mutta koska tämä on yleensä mahdollista tehdä vasta *post mortem* tai leikkauksen yhteydessä, niin on käytettävä muita menetelmiä. Kissalla, jolla on korkea verenpaine ja/tai hypokalemia, tulisi aina epäillä hyperaldosteronismia, mikäli nämä eivät vastaa rutiinihoitoon (kirjassa Feldman 2015).

2.2.5.1 Laboratoriotutkimukset

2.2.5.1.1 Veritutkimukset

Hyperaldosteronismikissoilla on tyypillisesti joko hypo- tai normokalemia. Kasvainpotilaista yli 80 %:lla on hypokalemia, lopuilla kalium on viiterajojen alarajalla (kirjassa Feldman 2015). Hyperplasiapotilaista taas noin puolella kalium on viiterajoissa ja puolella on lievä hypokalemia. Etenkin taudin alkuvaiheessa seerumin K^+ -pitoisuus voi olla normaali (Javadi ym. 2005).

Na^+ -pitoisuus on viiterajoissa tai vain lievästi koholla (Flood ym. 1999, MacKay ym. 1999, Ash ym. 2005, Javadi ym. 2005, Djajadiningrat-Laanen ym. 2013), minkä selittää munuaisissa samanaikaisesti tapahtuva voimakas veden takaisinimeytyminen ja sen laimennusvaikutus, natriureesi sekä normonatremiaa ylläpitävä valtimoperäinen natriureettinen tekijä (atrial natriuretic factor) (kirjassa Galac ym. 2010). Seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuudet voivat olla koholla jatkuvan hypokalemian aiheuttaman raskauden eli lihasten vaurioitumisen seurauksena (Flood ym. 1999, MacKay ym. 1999). Seerumin urean ja kreatiniinin pitoisuudet ovat viiterajoissa, ellei kissalla ole rinnakkaissairautena kroonista munuaisten vajaatoimintaa (kirjassa Feldman 2015). Hyperglykemiaa esiintyy ajoittain, usein tosin diabetes mellituksen tai hyperprogesteronismin yhteydessä (Flood ym. 1999, Moore ym. 2000a, DeClue ym. 2005, Haldane ym. 2007, Rose ym. 2007). Hypofosfatemiaa voi esiintyä (Rijnberk ym. 2001a, Javadi ym. 2005, Rose ym. 2007, Smitn ym. 2012) samoin kuin hypomagnesemiaa (Rijnberk ym. 2001a, Javadi ym. 2005,

Rose ym. 2007). Hyperkalsemiaa esiintyy myös ajoittain, etenkin jos potilaalla on rinnakkaissairautena hyperparatyreoidismi eli lisäkilpirauhasen liikatoiminta (Javadi ym. 2005, Reimer ym. 2005, Smith ym. 2012). Kroonisen mineralokortikoidien ylimäärän seurauksena fosforin ja kalsiumin erityys virtsaan lisääntyy ja aktivoi sitä kautta lisäkilpirauhashormonin eritystä, joka taas itsessään lisää entisestään fosforin eritystä virtsaan (Boer ym. 1987). Tämä ilmiö on dokumentoitu ihmisellä ja voi osittain selittää myös hypofosfatemian hyperaldosteronismia sairastavalla kissalla. Hyperglykemian tulkinnassa on otettava huomioon kissan mahdollinen stressaantumisesta johtuva hyperglykemia. Plasman korkea progesteronin pitoisuus voi indikoida rinnakkaissairautena diabetes mellitusta (DeClue ym. 2005). Kyseessä voi olla myös sekundäärinen diabetes mellitus, joka liittyy progesteronia tuottavaan kasvaimeen (DeClue ym. 2005). Progesteronia tuottavaa kasvainta hyperaldosternosmin yhteydessä on raportoitu kissalla vain kolmesti (DeClue ym. 2005, Briscoe ym. 2009, Leshinsky ym. 2016). Seerumin kreatiniinikinaasin pitoisuus on usein koholla hypokaleemisen myopatian seurauksena (Roderick ym. 2005, Rose ym. 2007, Briscoe ym. 2009, Smith ym. 2012, Leshinsky ym. 2016). Hyperaldosteronismia sairastaville ihmisille tyypillistä metabolista alkaloosia on raportoitu myös kissalla (Flood ym. 1999, DeClue ym. 2005, Briscoe ym. 2009, Guerios ym. 2015, Leshinsky ym. 2016).

Perusverenkuva ei yleensä ole muutoksia, mutta ajoittain on raportoitu anemiasia (MacKay ym. 1999, Haldane ym. 2007) sekä stressileukogrammia eli elimistön lisääntyneen kortisolierityksen vuoksi tapahtuvia muutoksia valkosolukuvaissa (neutrofilia, monosytoosi, lymfopenia, eosinopenia) (Flood ym. 1999, Renschler ym. 2009).

Plasman aldosteronin pitoisuudet ovat etenkin kasvaintaustaisilla hyperaldosteronismikissoilla koholla, mutta hyperplasiapotilailla on ollut normaalista lievästi kohonneisiin pitoisuuksia (kirjassa Feldman 2015, katsauksessa Djajadiningrat-Laanen ym. 2011). Yhdessä tutkimuksessa kaikilla hyperaldosteronismia sairastavilla kissoilla seerumin aldosteronipitoisuudet olivat merkittävästi koholla, kun taas korkea verenpainetta ilman hyperaldosteronismia sairastavilla kissoilla aldosteronin pitoisuus oli joko viiterajoissa tai hyvin lähellä niitä (Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Aldosteronimittauksia on laajasti saatavilla kaupallisissa eläinlaboratorioissa (kirjassa

Feldman 2015). Kissan asento tai stressi ei vaikuta potilaan veren aldosteronipitoisuuteen (Javadi ym. 2004). Aldosteronipitoisuutta tulisi aina tulkita yhdessä kaliumpitoisuuden kanssa (kirjassa Galac ym. 2010). Joillakin kissoilla on tutkimuksissa havaittu hypokalemiaan nähden odottamattoman korkea aldosteronipitoisuus, vaikka aldosteroni olikin viiterajoissa (Javadi ym. 2005). Toisin sanoen, mikäli kissapotilaalla on hypokalemia ja aldosteroni on viiterajojen yläpäässä, kannattaa silti pitää hyperaldosteronismi erotusdiagnoosien listalla.

Plasman reniinin aktiivisuus voi olla viiterajoissa tai viiterajojen alapuolella (Rijnberk ym. 2001a, Javadi ym. 2005, Djajadininfrat-Laanen ym. 2013). On huomioitava, että kissan kokema stressi verinäytteenottotilanteessa ja sen seurauksena vapautuvat katekoliamiinit voivat valheellisesti nostaa arvoa (Rijnberk ym. 2001a). Tätä asiaa ei tosin ole erikseen tutkittu kissoilla, mutta ihmisillä ilmiö on havaittu (William ja Young 2015).

Aldosteronin ja reniinin suhdetta käytetään ensisijaisena keinona hyperaldosteronismin diagnosoinnissa ihmisillä (Funder ym. 2016), mutta luotettavia eläinten reniinin mittauksia ei ole vielä saatavilla laajasti kaikkialla (kirjassa Feldman 2015). ARR on tällä hetkellä paras yksittäinen diagnostinen testi hyperaldosteronismia sairastavien kissojen seulonnassa. Hyperaldosteronismissa plasman aldosteronipitoisuus on tyypillisesti korkea ja reniinipitoisuus matala eli ARR on koholla. Mikäli kasvaimen sijaan hyperaldosteronismin taustalla on bilateraalin hyperplasia, ARR:n nousu ei usein ole kovinkaan merkittävää (kirjassa Feldman 2015). Tosin kohonnut ARR voi olla hyperplasiapotilaalla myös ainoa selkeä merkki hyperaldosteronismista. Javadi ym. (2005) huomasivat, että osalla tutkituista kissoista sekä plasman aldosteronipitoisuus että plasman reniiniaktiivisuus olivat viiterajoissa. Sen sijaan kaikilla tutkimuksen kissoilla ARR oli koholla viitaten hyperaldosteronismiin. Testin huonoina puolina on näytteen suuri verimäärä ja reniinin aktiivisuuden mittauksen vaatima näytteen pikainen pakastaminen, eläinlaboratorioittain vaihtelevat reniiniarvot sekä todennäköinen lisäkokeiden tarve, sillä merkityksettömät muutokset aldosteronin ja reniinin arvoissa eivät yksinään sulje pois hyperaldosteronismin mahdollisuutta (Javadi ym. 2005)

2.2.5.1.2 Virtsatutkimukset

Aamuvirtsan aldosteronin ja kreatiniinin suhde peilaa teoriassa aldosteronin määrää ja vaihtelua pitemmän ajan kuluessa (Djajadiningrat-Laanen ym. 2008, kirjassa Feldman 2015, Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Virtsan aldosteroni-kreatiniinisuhde voi olla epänormaalin korkea hyperaldosteronismikissoilla. Yhdessä tutkimuksessa aldosteroni-kreatiniinisuhde oli pääasiassa viiterajoissa hyperaldosteronismia sairastavilla kissoilla, mutta kolmasosalla arvo ylitti viiterajan. Hyperaldosteronismia sairastamattomilla kissoilla aldosteroni-kreatiniinisuhteen perustaso oli normaali, mutta hyperaldosteronismikissoilla perustaso vaikuttaa olevan suhteessa korkeampi (vaikka olisikin viiterajoissa). Kohonneen aldosteroni-kreatiniinisuhteen perustason perusteella ei kuitenkaan voida päätellä hyperaldosteronismin etiologiaa (Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Virtsan aldosteroni-kreatiniinisuhteen mittaamista voi hyödyntää fludrokortisonisuppressiokokeen yhteydessä (ks. kappale 2.2.4.4). Näytteen etuja ovat virtsan helppo kerääminen (myös omistaja voi kerätä kotona) eikä näytettä tarvitse heti pakastaa (Djajadiningrat-Laanen ym. 2008, Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Määrittystä ei kuitenkaan ole laajasti saatavilla eläinlaboratorioissa eikä sen sensitiivisyys (eli kuinka moni oikeasti sairaista yksilöistä on sairas myös käytetyn kokeen perusteella) ole yhtä hyvä kuin seerumin aldosteronin mittauksella (kirjassa Feldman 2015).

Hyperaldosteronismin ja korkean verenpaineen aiheuttaman munuaisvaurion seurauksena kissalla voi olla isostenuria eli virtsa on ominaispainoltaan samanlaista kuin veriplasmassa (Moore ym. 2000a, Javadi ym. 2005, Haldane ym. 2007). Ihmispotilailla esiintyy myös proteinuriaa (Sowers ym. 2009). Kissoilla vain muutamassa tapauksessa on raportoitu proteinuriaa (ei kvantitatiivisesti määriteltä) ja sekin on ollut lievää (FLoos ym. 1999, Haldane ym. 2007, Renschler ym. 2009). Vain yhdessä lähteessä osalta hyperaldosteronismikissoista mitattiin virtsan proteiini-kreatiniinisuhde, joka oli yllättäen normaali ($<0,4$) kaikilla (Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Toisaalta jos peilataan tätä tulosta kansainvälisen munuaisyhteisön (IRIS) proteinurian määritelmiin, osa kyseisen tutkimuksen kissoista oli proteinurian suhteen ns. harmaalla alueella (borderline proteinuria) eli virtsan proteiini-kreatiniinisuhde oli 0,2-0,4 välillä (IRIS 2015).

Diagnostiikan apuna on käytetty myös virtsan jaksottaista kaliumin eritystä (Flood ym. 1999, Rose ym. 2007). Näissä artikkeleissa kaikki kolme hyperaldosteronismikissaa erittivät virtsaan normaalia enemmän kaliumia. Yksittäisten virtsanäytteiden merkitys kaliureesin diagnosoinnissa on kuitenkin kyseenalaistettu (Finco ym. 1997).

2.2.5.2 Verenpaine ja kohde-elinvauriot

Korkeaa verenpainetta esiintyi lähes kaikilla raportoiduista kissoista (katsauksessa Djajadiningrat-Laanen ym. 2011). Epäsuoraan verenpaineen mittaukseen suositellaan Doppler- tai oskillometrista tekniikkaa (Brown ym. 2007). Eläinlääkärikäynnin aiheuttama stressi nostaa systolista verenpainetta kissoilla noin 20mmHg (Belew ym. 1999). Tämä vaikutus on huomioitava hyvin hermostuneella potilaalla (Brown ym. 2007).

Kohde-elinvaurioiden riski kasvaa, kun verenpaine nousee yli 150/95 mmHg. Kissoilla korkeaan verenpaineeseen liittyy usein silmämuutoksia ja näkökykyyn liittyviä oireita, joten perusteellinen silmätutkimus on hyvä tehdä, mikäli verenpaine nousee liian korkeaksi. Silmävaurioiden riski kasvaa merkittävästi, kun systolinen verenpaine on yli 180 mmHg (Brown ym. 2007). Korkean verenpaineen aiheuttamia silmämuutoksia ovat osittain tai kokonaan irronnut verkkokalvo, pupillin reagoimattomuus valoon, verenvuodot (etukammiossa, värikalvolla, lasiaisessa tai verkkokalvolla), sekundäärinen glaukooma, verkkokalvon verisuonten lisääntynyt määrä ja kiemuraisuus sekä verkkokalvon turvotus ja rappeuma (Maggio ym. 2000). Silmän lisäksi kohde-elinvaurioille ovat alttiita sydän ja verisuonet, aivot sekä munuaiset. Muita merkkejä kohde-elinvaurioista ovat munuaisten toiminnan huononeminen, proteinuria, sydämen vasemman eteisen hypertrofia, laukkarytmi, systolinen sivuääni, arytmiat, sydämen vajaatoiminnan oireet (kuten kohonnut hengitystiheys), verenvuodot esimerkiksi nenästä sekä sentraalisesti paikallistuvat neurologiset oireet (Brown ym. 2007).

2.2.5.3 Diagnostinen kuvantaminen

Ultraäänitutkimus on merkittävä apu etsittäessä selittämättömän korkean verenpaineen syitä, lisämunuaisten anatomisia poikkeavuuksia tai -kasvaimia (kirjassa Feldman 2015). Kuvantamisella on mahdollista määrittää onko muutoksia molemmissa lisämunuaisissa vai vain toisella puolella. Kissoilla, joilla on diagnosoitu lisämunuaiskuoren kasvain, on tyypillisesti havaittavissa massa toisessa lisämunuaisessa tai lisämunuainen on suurentunut ja vastakkainen lisämunuainen näyttää suhteessa pienemmältä tai normaalilta (Moore ym. 2000a, Roderick ym. 2005, Smith ym. 2012, Combes ym. 2013, Lo ym. 2014). Massan lisäksi voidaan nähdä lisämunuaisten mineralisaatiota sekä kaikuisuuseroja (Flood ym. 1999, MacKay ym. 1999, Moore ym. 2000a, Javadi ym. 2005, Roderick ym. 2005). Lisämunuaisten mineralisaatio ei välttämättä liity hyperaldosteronismiin, sillä sitä on raportoitu terveillä kissoillakin ilman kliinistä merkitystä (Howell ym. 1964, Zimmer ym. 2000, Combes ym. 2013). Kasvaimen hyvän- tai pahanlaatuisuutta ei voida arvioida ultraäänitutkimuksella (Combes ym. 2013). Bilateraaliset lisämunuaiskasvaimet ovat harvinaisia, mutta niitäkin on raportoitu (Roderick ym. 2005, Combes ym. 2013). Kasvainten bilateralisuutta ei välttämättä kyetä havaitsemaan pelkällä ultraäänitutkimuksella (Javadi ym. 2005, Roderick ym. 2005). Ultraäänitutkimus tai edes tietokonetomografiakuvaus ei kykene aina paikantamaan lisämunuaiskuoren hyperplasiaa. Kasvain voi tunkeutua verisuonen, esimerkiksi alaonttolaskimon sisään, jolloin sitä sanotaan kasvaintrombiksi. Vaikka ultraäänitutkimuksessa ei havaittaisikaan merkkejä verisuoni-invaasiosta, se ei silti poissulje sen olemassaoloa (Combes ym. 2013, kirjassa Feldman 2015). Parasta kuvantamistekniikkaa alaonttolaskimon kasvaintrombien havaitsemiseksi ei ole tutkittu kissalla, mutta koiralla kylläkin. Ultraäänitutkimuksen sensitiivisyys on 100 % ja spesifisyys (eli kuinka moni ei-sairaista yksilöistä ei ole sairas myöskään käytetyn kokeen perusteella) 96 % (Davis ym. 2012). Tietokonetomografiakuvantamisen sensitiivisyys on 92 % ja spesifisyys 100 % (Schultz ym. 2009). Ultraäänitutkimuksessa on tärkeää tarkastaa myös muut elimet ja retroperitoneaalitila etäpesäkkeiden varalta. Mikäli kissan hyperaldosteronismi ei johdu kasvaimesta vaan liikakasvusta, lisämunuaiset ovat yleensä normaalit tai niissä on korkeintaan pieniä kaikuisuuseroja. Vaikka lisämunuaisessa havaittaisiinkin massa, kuvantamisella ei voida päätellä mitään sen

toiminnallisuudesta (kirjassa Feldman 2015). Hyperaldosteronismin lisäksi lisämunuaisen massa voi liittyä feokromosytoomaan, hyperadrenokortisismiin tai progesteronia tai sukupuolihormoneja tuottavaan kasvaimeen (kirjassa Galac ym. 2010). Ultraääniohjauksessa on mahdollista ottaa ohutneulanäyte muuttuneesta lisämunuaisesta sytologista tutkimusta varten (Moore ym. 2000a, Renschler ym. 2009). Ohutneulanäyte ei kuitenkaan aina anna tarkkaa diagnoosia massan laadusta (Moore ym. 2000a, Bertazzolo ym. 2014). Lisäksi näytteenottoon liittyy riskejä, joten sen hyötyhaitta suhde on punnittava tarkoin (Bertazzolo ym. 2014).

Magneetti- ja tietokonetomografiakuvantamisella on mahdollista diagnosoida hyperaldosteronismi (Rijnberk ym. 2001a, Javadi ym. 2005, Roderick ym. 2005, Lo ym. 2014). Mikäli kissalla on yleistutkimuksessa havaittu sydämeen liittyviä ongelmia, voi rintaontelon röntgenkuvaus ja sydämen ultraäänitutkimus olla hyödyllinen sydänperäisten ongelmien diagnosoinnissa. Kuvantamisessa voidaan havaita esimerkiksi suurentunut sydän tai kammioiden hypertrofiaa (Flood ym. 1999, Moore ym. 2000a, DeClue ym. 2005, Rose ym. 2007). Hyperaldosteronismin tarkkaa vaikutusta sydänsairauksien kehittymiseen tai etenemiseen kissoilla ei vielä tunneta, mutta hyperaldosteronismikissoilla esiintyy sydänperäisiä oireita hyvin usein (Flood ym. 1999, Vatsaontelon röntgentutkimus voi paljastaa poikkeavan massan munuaisten kraniaalipuolella (MacKay ym. 1999, MacKay ym. 1999, Reimer ym. 2005, Haldane ym. 2007, Lo ym. 2014). Keuhkoröntgenkuvaus keuhkometastaasien varalta on suositeltavaa pahanlaatuista kasvainta epäiltäessä. Röntgenkuvausta voidaan hyödyntää myös laskimon varjoainekuvauksessa, jolla pyritään löytämään mahdollinen kasvaimen invaasio alaonttolaskimoon (Moore ym. 2000a).

2.2.5.4 Aldosteronin suppressiokokeet

Ihmisten hyperaldosteronismin diagnosoinnissa käytetään ensisijaisena diagnosointivälineenä aldosteronin ja reniinin suhteen mittausta. Tämän jälkeen käytetään erilaisia aldosteronin suppressiokokeita, joilla pyritään varmistamaan diagnoosi. Ihmisillä suppressiokokeissa on käytetty keittosuolaliuosinfuusiota, suun

kautta tehtävää NaCl-kyllästyskoetta, kaptopriiliä sekä fludrokortisonia suolakyllästyksellä (Funder ym. 2016).

ACTH lisää lisämunuaiskuoren hormonien eritystä, joskin sen vaikutus suoraan aldosteronin eritykseen ei ole mittavaa verrattuna esimerkiksi kortisolin säätelyyn (kirjassa Galac ym. 2010). Aldosteronin mittausta ennen ja jälkeen ACTH-stimulaatiokokeen ei suositella, sillä se ei lisää diagnoosin tarkkuutta (kirjassa Feldman 2015). Hyperaldosteronismikissoilla aldosteronipitoisuus voi olla koholla joka tapauksessa ennen ja jälkeen ACTH-stimulaatiokokeen (Rose ym. 2007). Sen sijaan, jos kissalla epäillään hyperaldosteronismin lisäksi muita lisämunuaiskuoren liikatoimintasairauksia, ACTH-stimulaatiokoe voi olla hyödyllinen (DeClue ym. 2005, Briscoe ym. 2009). Joskus hyperaldosteronismikissa voi kliinisesti vaikuttaa hyperadrenokortisismipotilaalta, jolloin diagnosoinnissa käytetään deksmetasonisuppressiokoetta. Hyperaldosteronismikissojen kortisolivaste tähän toimintakokeeseen on kuitenkin yleensä normaali (Flood ym. 1999, Rijnberk ym. 2001a, DeClue ym. 2005, Javadi ym. 2005).

Fludrokortisoni on synteettinen mineralokortikoidi (kirjassa Feldman 2015). Sitä on käytetty kokeellisesti aldosteronin suppressiokokeissa kissalla (Djajadiningrat-Laanen ym. 2008, Djajadiningrat-Laanen ym. 2013, Matsuda ym. 2013). Annettaessa fludrokortisonia terveille kissoille, niiden aldosteronipitoisuus laskee (Djajadiningrat-Laanen ym. 2008, Matsuda ym. 2013). Hyperaldosteronismia sairastavien kissojen elimistö vastustaa tätä muutosta eli aldosteronipitoisuus ei muutu (Djajadiningrat-Laanen ym. 2008, Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Suppressiotason perusteella ei voida päätellä hyperaldosteronismin etiologiaa. Fludrokortisonisuppressiokoe varmistaa suuren osan hyperaldosteronismidiagnooseista, mutta se ei välttämättä tunnista kaikkia etiologialtaan hyperplastisia tapauksia. Suositeltu pituus fludrokortisonisuppressiokokeelle on kissojen erilaisista suppressiovasteista johtuen 4 päivää. Fludrokortisoni voi aiheuttaa verenpaineen nousua ja/tai hypokalemiaa, joten kokeen aikana monitorointi näiden varalta on tärkeää (Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Fludrokortisonisuppressiokokeen tulokset eivät yksinään ole yhtä sensitiivisiä kuin pelkän seerumin aldosteronipitoisuuden mittaaminen (kirjassa Feldman 2015).

NaCl-kyllästyskokeessa potilaalle annetaan useana päivänä suun kautta suuria määriä keittosuolaliuosta, jonka jälkeen mitataan virtsan aldosteroni- ja natriumpitoisuus. Terveellä ihmisellä natriumpitoisuus nousee ja aldosteronipitoisuus laskee ja vastaavasti toisinpäin hyperaldosteronismia sairastavalla potilaalla (Funder ym.2016). Vastaavaa koetta on kokeiltu terveillä kissoilla, mutta sen ei todettu lisäävän natriumin eritystä virtsaan tai suppressoivan aldosteronia odotetusti. Kissat todennäköisesti poistavat nopeasti ylimääräisen natriumin elimistöstä virtsaan, eikä vastaavasti natriumin vaikutuksia aldosteronin virtsaan erittymiseen enää havaita viimeistä NaCl-annostelua seuraavana päivänä. Ratkaisuna voisi olla virtsan keruu suppressiokokeen viimeisen 24 tunnin ajalta, mutta tämä ei ole käytännöllistä (Djajadiningrat-Laanen ym. 2008). Tämän perusteella NaCl-kyllästyskoe ei ole käyttökelpoinen työkalu kissan hyperaldosteronismin diagnostiikassa.

Muita kuin yllämainittuja aldosteronin suppressiokokeita ei ole tutkittu kissoilla eikä siten voida tehdä johtopäätöksiä niiden käytettävyydestä kissojen hyperaldosteronismin diagnostiikassa.

2.2.5.5 Erotusdiagnoosit ja eri muotojen erottelu

Hypokalemian yleisiä erotusdiagnooseja hyperaldosteronismin lisäksi ovat muun muassa krooninen munuaisten vajaatoiminta, akuutti ruuansulatuskanavan sairaus sekä diabeettinen ketoasidoosi (kirjassa Feldman 2015). Hypokalemia voi olla seurausta myös maksasairaudesta, yleistyneestä infektiosta ja lihas- tai keskushermostoperäisestä sairaudesta (Dow ym. 1989). Monet näistä sairauksista pystyy sulkemaan pois perusteellisilla esitiedoilla, kliinisellä yleistutkimuksella, verenkuvalla, laajoilla elinarvotutkimuksilla sekä virtsatutkimuksilla. Kissan korkean verenpaineen taustalla voi hyperaldosteronismin lisäksi olla useampi eri sairaus, esimerkiksi hypertyreosi, munuaissairaudet, feokromosytooma, hyperadrenokortisismi, krooninen anemia sekä runsassuolainen ruokavalio (Scansen 2016).

Kissalla, jolla on korkea verenpaine sekä kohonnut veren aldosteronipitoisuus olisi tärkeä pyrkiä selvittämään onko hyperaldosteronismi primääriä vai sekundääriä. Osviittaa tästä antavat perusteellinen yleistutkimus sekä veri- ja virtsatutkimukset.

Tukea primäärin ja sekundäärin hyperaldosteronismin erottelulle on mahdollista saada mittaamalla plasman reniinin aktiivisuus. Primäärissä hyperaldosteronismissa reniinin aktiivisuus veressä on tyypillisesti vähäistä, johtuen aldosteronin itsenäisestä erittymisestä esimerkiksi kasvainsoluista. Sekundäärissä hyperaldosteronismissa reniinipitoisuus on yleensä korkea aktivoituneen RAA-järjestelmän seurauksena (kirjassa Galac ym. 2010). Kissoilla on kuitenkin raportoitu primäärejä hyperaldosteronismitapauksia, joissa reniinin aktiivisuus on ollut normaalia (Eger ym.1983, Flood ym. 1999, Briscoe ym. 2009, Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Toisaalta terveillä kissoilla sekä sterilointi/kastrointi että ikääntyminen voivat myös vaikuttaa reniinin aktiivisuutta alentavasti ja näin ollen nostaa aldosteroni-reniini-suhdetta (Javadi ym. 2004). Fludrokortisonisuppressiokoe voi auttaa poissulkemaan hyperaldosteronismin kissoilla, joiden ARR on normaali (Djajadiningrat-Laanen ym. 2013). Ultraääni- ja röntgentutkimuksilla on myös mahdollista saada viitteitä siitä, onko kyseessä primääri hyperaldosteronismi vai löytyykö aiheuttaja jostain muualta.

2.2.5.5.1 Yhteys krooniseen munuaisten vajaatoimintaan

Sekä krooninen munuaisten vajaatoiminta että hyperaldosteronismi voivat johtaa hypokalemiaan, korkeaan verenpaineeseen tai molempiin (kirjassa Feldman 2015). Krooninen munuaisten vajaatoiminta voi olla myös seurausta hyperaldosteronismista (Javadi ym. 2005). Sekä aldosteronin että angiotensiini II:n on arveltu vaikuttavan munuaisvaurioiden ja sitä kautta kroonisen munuaisten vajaatoiminnan syntyyn ja etenemiseen (Epstein 2001, Ruiz-Ortega ym. 2001). Hyperaldosteronismia sairastavilla kissoilla veren fosforipitoisuus on usein matala, vaikka kissalla olisi samanaikaisesti hyperfosfatemialle altistava krooninen munuaisten vajaatoiminta (Javadi ym. 2005). Tyypillisesti kissojen, joilla on todettu krooninen munuaisten vajaatoiminta, mahdollista korkeaa verenpainetta ja hypokalemiaa hoidetaan oireenmukaisella hoidolla eikä välttämättä selvitetä onko taustalla jokin muu tila, esimerkiksi hyperaldosteronismi, joka on kyseisten oireiden aiheuttajana (kirjassa Feldman 2015). Korkean verenpaineen ja hypokalemian on todettu liittyvän huonontuneeseen munuaisten toimintaan (Djajadiningrat-Laanen ym. 2013) ja myös pahentavan sitä (Javadi ym. 2005). Mikäli kissalla on sekä hyperaldosteronismi että krooninen munuaisten vajaatoiminta,

seerumin urea ja kreatiniini ovat yleensä koholla. Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa sekä plasman reniini että aldosteroni ovat koholla kun taas pelkässä hyperaldosteronismissa aldosteroni on korkea ja reniini matala. Lisämunuaiskasvainpotilailla todetaan harvemmin samanaikainen krooninen munuaisten vajaatoiminta kuin hyperplasiapotilailla (kirjassa Feldman 2015). Hyperaldosteronismia sairastavilla kissoilla havaitaan ajan kuluessa usein munuaissairauden etenemistä vaikka diagnoosihetkellä munuaisarvot olisivat normaali tai vain hieman koholla (Eger ym. 1983, Javadi ym. 2005, Roderick ym. 2005).

2.2.6 Hoito ja ennuste

Lisämunuaiskasvaimen kirurginen poisto on suositelluin hoitomuoto hyperaldosteronismia sairastaville kissoille. Mikäli kissalla taas on bilateraalin lisämunuaiskuoren hyperplasia, metastosoinut kasvain tai kirurgisesti vaikeasti poistettava massa, hoidoksi suositellaan lääkehoitoa (kirjassa Feldman 2015).

2.2.6.1 Kirurginen hoito

Plasman korkea aldosteronipitoisuus tukee leikkauspäätöstä, sillä tyypillisesti kasvaintaustaisilla potilailla aldosteronipitoisuus on korkea (kirjassa Feldman 2015). Lisämunuaisten massa voidaan poistaa joko laparatomian tai laparoskopian avulla (Flood ym. 1999, MacKay ym. 1999, Rijnberk ym. 2001a, DeClue ym. 2005, Javadi ym. 2005, Roderick ym. 2005, Rose ym. 2007, Renschler ym. 2009, Smith ym. 2012, Lo ym. 2014, Leshinsky ym. 2016, Mitchell ym. 2017). Leikkaus on usein parantava hoito kasvaimen laadusta riippumatta. Sekä korkea verenpaine että hypokalemia komplisoitumattomissa tapauksissa paranevat ilman postoperatiivista jatkohoitoa (Flood ym. 1999, MacKay ym. 1999, Roderick ym. 2005, Rose ym. 2007, Smith ym. 2012, Lo ym. 2014). Samoin veren aldosteronipitoisuus palautuu normaalilukemiin (Roderick ym. 2005). Myös mahdollisen sydän- ja verenkiertojärjestelmän muutokset voivat palautua jonkin verran (Smith ym. 2012). Potilaalle tulee tehdä levinneisyyskartoitus ennen leikkausta kasvaintrombien ja etäpesäkkeiden eli metastaasien varalta (kirjassa Feldman 2015). Kasvaimen tunkeutumista alaonttolaskimoon ja siitä seuraavaa trombinmuodostusriskiä pidetään

pääasiassa esteenä leikkaushoidolle, mutta onnistunut leikkaus on raportoitu tällaisellakin potilaalla (Rode ym. 2007). Kyseisessä potilastapauksessa potilaan ruumiinlämpöä laskettiin tarkoituksellisesti suojaamaan potilasta hetkellisiltä laskimooperoinnin vaikutuksilta. Ennen leikkausta potilaan hypokalemia on korjattava suun kautta annettavalla ravintolisällä ja/tai parenteraalisesti (kirjassa Feldman 2015). Leikkauksen jälkeen vastakkaisen lisämunuaisen hyperaldosteronismin aikainen aldosteronisuppressio ja lisämunuaiskuoren atrofia eli surkastuminen voivat teoriassa aikaansaada hypoaldosteronismin ja hyperkalemian (kirjassa Galac ym. 2010). Tätä pyritään estämään suosittelemalla kissapotilaalle runsassuolaista ruokavaliota leikkauksen jälkeen, mutta käytännössä sitä harvoin toteutetaan. Lisäksi väliaikainen post-operatiivinen fludrokortisonin tai muun mineralokortikoidin annostelu voi olla avuksi (Leshinsky ym. 2016), mutta sitä ei ole todettu välttämättömäksi (kirjassa Feldman 2015). Useampi kissa on selvinnyt perioperatiivisesta ajanjaksosta ilman mineralokortikoidilisää (Flood ym. 1999, Javadi ym. 2005, Reimer ym. 2005, Roderick ym. 2005, Lo ym. 2014) ja vain yhdellä kissalla raportoitiin lievä hyperkalemiaa 10 päivää leikkauksen jälkeen (Rose ym. 2007). Ennemmin näissä tapauksissa on ollut taipumusta leikkauksen jälkeisen hypokalemiaan, joka on korjaantunut joko itsestään tai leikkaushoidon jälkeen jatkettun ja vähitellen lopetetun kaliumlisän avulla. Mahdollinen ennen leikkausta ollut verenpaine- ja/tai spironolaktonilääkitys lopetetaan heti leikkauksen jälkeen ja kaliumlisä jätetään pois vähitellen muutaman päivän-viikon kuluessa (Roderick ym. 2005, Guerios ym. 2015, Leshinsky ym. 2016). Mahdollisia leikkaukskomplikaatioita ovat verenvuoto, anemia, letargia, syömättömyys tai syömisvaikeudet ja siitä seuraava hepaattinen lipidoosi eli maksan rasvoittuminen, oksentelu, kuume, metabolinen asidoosi eli elimistön happamoituminen, persistoiva hypotensio eli matala verenpaine, ylähengitystieinfektiot, nesteen kertyminen keuhkoihin, ummetus ja akuutti munuaisvaurio sekä hypoadrenokortisismi (MacKay ym. 1999, Rijnberk ym. 2001a, Lo ym. 2014, Mitchell ym. 2017). Komplikaatoriskiä ei pysty ennustamaan kasvaintyyppin, koon tai sijainnin perusteella (Lo ym. 2014). Usein verenvuotoa esiintyy lisämunuaisten lähistöllä sijaitsevista alaonttolaskimoista (Roderick ym. 2005). Ainoa tekijä, jonka on huomattu vaikuttavan merkittävästi kissan pitkäaikaisennusteeseen, on leikkauksen anestesian pituus. Yli 4 tunnin anestesia heikentää leikkauspotilaan ennustetta merkitsevästi (Lo ym. 2014). Myös uros-

sukupuolella on havaittu korrelaatio parempaan ennusteeseen, mutta tämän yksityiskohdan todellinen merkitys on epäselvä (Daniel ym. 2016).

2.2.6.2 Lääkkeellinen hoito

Mikäli kissalla on metastaaseja, kirurgisesti ei-poistettava kasvain, molemminpuolinen lisämunuaisten hyperplasia tai jos omistaja ei halua leikkausta, vaihtoehtona on hyperaldosteronismin lääkkeellinen hoito. Käytännössä tämä tarkoittaa hypokalemian sekä verenpaineen hoitoa (kirjassa Feldman 2015). Lääkkeellisen hoidon toimivuus edellyttää onnistunutta lääkkeiden annostelua eli hoitomyönteisyyttä niin kissalta kuin omistajaltakin. On huomioitava, että lääkkeellinen hoito hoitaa vain hyperaldosteronismin oireita eikä paranna itse sairautta.

Spironolaktoni on aldosteronireseptoreiden antagonist, joka kilpailee aldosteronin kanssa reseptoriin sitoutumisesta (kirjassa Galac ym. 2010). Sitä voidaan antaa suun kautta annoksella 2mg/kg kahdesti päivässä hypokalemian hoitoon. Yli 4mg/kg annokset voivat aiheuttaa ripulia, oksentelua ja syömättömyyttä (kirjassa Feldman 2015). Tarvittaessa spironolaktonin lisäksi tai vaihtoehtoisesti spironolaktonin sijaan voidaan antaa myös kaliumravintolisää suun kautta. Kaliumglukonaatin suositeltu annos on 0,5mmol/kg kahdesti päivässä (kirjassa Galac ym. 2010). Annosta voi nostaa tarvittaessa. Lääkehoito ei välttämättä palauta kaliumia viiterajoihin, vaikka kliiniset hypokalemian oireet poistuvatkin (Moore ym. 2000a, Roderick ym. 2005).

Verenpainetta hoidetaan kissoilla kalsiumkanavaestäjillä joko yksinään tai yhdessä ACE-estäjien kanssa. Verenpaineen alentamista lääkkein suositellaan potilaille, joiden verenpaine on >160/100 mmHg. Kissoilla, joiden verenpaine on 150-159/95-99 mmHg ja joilla siten on pieni riski kohde-elinvaurioon, verenpaineen hoidon tarve on arvioitava tilannekohtaisesti. Tällaisilla potilailla eläinlääkärikäynnin aiheuttaman verenpaineen nousun osuutta kokonaisverenpaineesta on hankala arvioida. Mikäli tällaisilla potilailla on kuitenkin merkkejä kohde-elinvaurioista, hoito on indikoitua. Hoidossa on hyvä välttää runsassuolaisia ruokia (esimerkiksi ihmisten leikkeleitä ja juustoja), mutta erityistä vähäsuolaista erityisruokavaliota ei ole tarpeen noudattaa. Kissoilla kalsiumkanavasalpaajat (esim. amlodipiini) ovat ensisijainen lääkevaihtoehto.

Kalsiumkanavasalpaajan käytön yksinään ei ole havaittu lisäävän kissojen elinikää vaan hoidossa oleellista on hoitaa myös mahdollista proteinuriaa. Tarvittaessa amlodipiinin lisäksi käytetään ACE-estäjää proteinurian hoitoon. ACE-estäjien käyttöä ei suositella kliinisesti kuivuneille potilaille. Muita verenpainelääkkeitä voidaan käyttää tapauskohtaisesti, mikäli amlodipiinillä ja/tai ACE-estäjällä ei aikaansaada riittävää hoitovastetta (Brown ym. 2007).

Verenpaineen hoidossa suositellaan kontrollia 7-10 päivän kuluttua aloituksesta tai lääkannoksen muutoksesta sekä 1-4 kuukauden välein riippuen siitä, kuinka korkea verenpaine on. Tiheämpi kontrollointiväli on indikoitua, jos systolinen verenpaine pysyy >180mmHg tai muut samanaikaiset sairaudet eivät ole hoitotasapainossa. Kontrolleissa tarkistetaan verenpaineen lisäksi vähintään seerumin kreatiinipitoisuus (mieluummin munuaisarvot laajemminkin), virtsan proteiini-kreatiini suhde sekä silmien verkkokalvot. Muita tutkimuksia voi sisällyttää kontrolleihin potilaskohtaisesti. Verenpaineen tiheän kontrolloinnin tärkeyttä on painotettava omistajille, koska kohde-elinvaurio voi edetä hitaasti ja huomaamatta (Brown ym. 2007). Lisäksi on seurattava veren kaliumpitoisuutta esimerkiksi kerran kuussa ja tarvittaessa nostettava kaliumlisän ja/tai spironololaktinin annostusta (Moore ym. 2000a). Kasvainpotilailla, joita ei hoideta kirurgisesti, on hyvä seurata kasvaimen kokoa ja leviämistä myös säännöllisin ultraäänitutkimuksin esimerkiksi kolmen kuukauden välein (Moore ym. 2000a). Sytostaattien käytöstä kissan hyperaldosteronismin hoidossa ei ole tietoa kirjallisuudessa.

2.2.6.3 Ennuste

Leikkauksesta ja toipumisajasta selvinneillä kissoilla on yleisesti erinomainen pitkäaikaisennuste, usein jopa useita vuosia (MacKay ym. 1999, Roderick ym. 2005, Smith ym. 2012, Lo ym. 2014, Leshinsky ym. 2016, Mitchell ym. 2017). Leikkauksen jälkeinen ennuste on yhtä hyvä sekä adenoomilla että etäpesäkkeitä lähettämättömillä karsinoomilla. Pitkäaikaisseuranta on kuitenkin tärkeää myös komplisoitumattomilla leikkauspotilailla, sillä kissa voi lisämunuaisen poiston jälkeen kehittää kasvaimen (MacKay ym. 1999) tai hyperplasian (Javadi ym. 2005) toiseen lisämunuaiseen.

Kissoja, joilla on molemminpuolinen lisämunaisen hyperplasia, voidaan hoitaa lääkkein pitkiäkin aikoja, mutta ennuste on leikkaushoitoon nähden varauksellisempi (Javadi ym. 2005). Iso osa tällaisista potilaista menehtyy myöhemmin etenevään krooniseen munuaisten vajaatoimintaan (Javadi ym. 2005, Roderick ym. 2005). Lääkinnällisesti hoidettujen hyperaldosteronismikissojen elinajanodote vaihtelee kuukausista vuosiin (Eger ym. 1983, Flood ym. 1999, Moore ym. 2000a, Roderick ym. 2005).

2.3 Hyperadrenokortisismi eli Cushingin oireyhtymä

Hyperadrenokortisismi tarkoittaa lisämunuaiskuoren hormonien liikatuotantoa, mutta eläinlääketieteessä ilmaisua käytetään yleensä kuvaamaan Cushingin oireyhtymää eli käytännössä hyperkortisolismia, mikä tarkoittaa lisämunuaiskuorihormoni kortisolin liikatuotantoa tai ylimäärää elimistössä (Ramsey ja Herrtage 2017). Tässä työssä hyperadrenokortisismilla tarkoitetaan nimenomaan hyperkortisolismia. Harvey Cushing kuvaili vastaavan oireyhtymän ihmisellä ensimmäisen kerran 1932 (kirjassa Galac ym. 2010). Koirilla sairaus on melko yleinen ja hyvin tunnettu, mutta kissalla sairautta ei tunnisteta läheskään yhtä usein (kirjassa Feldman 2015). Vaikka sairauden patofysiologia onkin samankaltainen, kissojen hyperadrenokortisismi on harvinaisempi ja vakavampi sairaus kuin koiralla. Tämän lisäksi oirekuva on hieman erilaisempi ja diagnosointi sekä hoito ovat hankalampia (Ramsey ja Herrtage 2017).

2.3.1 Luokittelu

Kissalla hyperadrenokortisismi jaetaan etiologian perusteella kolmeen muotoon: aivolisäkeperäiseen, lisämunuaisperäiseen ja iatrogeeniseen eli hoitoperäiseen. Aivolisäke- ja lisämunuaisperäisestä hyperadrenokortisismista käytetään myös termiä luonnollisesti esiintyvä hyperadrenokortisismi sekä spontaani hyperadrenokortisismi (kirjassa Feldman 2015, katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Aivolisäkkeen tai lisämunuaisten kasvaimet voivat aiheuttaa hyperadrenokortisismia tuottamalla myös muita hormoneja, jotka toimivat glukokortikoidien tavoin. Tällaisia hormoneja ovat esimerkiksi alfa-melanosyyttjä stimuloiva hormoni (α -MSH) ja progesteroni (Boord ja Griffin 1999, Rossmeisl ym. 2000, DeClue ym. 2005, Meij ym. 2005, Briscoe ym. 2009).

Näissä tapauksissa kissat näyttävät kliinisesti tyypillisiltä Cushingpotilailta, vaikka veren kortisolipitoisuus ei ole koholla.

Aivolisäkeperäisessä hyperadrenokortisismissa aivolisäkkeen takalohkossa tai *pars intermediassa* oleva kasvain erittää itsenäisesti ACTH:ta. ACTH stimuloi suoraan kortisolin erittymistä lisämunuaisten kuorikerroksesta ja aikaansaa lisämunuaiskuoren liikakasvua. Aivolisäkkeen kasvain on yleensä adenooma, joskus karsinooma (katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Kirjallisuudesta löytyy myös muutama tapaus, missä kissan aivolisäkeperäisen hyperadrenokortisismin taustalla on useita eri hormoneita erittävä aivolisäkekasvain (Meij ym. 2004, Cross ym. 2012, Sharman ym. 2013).

Lisämunuaisperäisen hyperadrenokortisismin aiheuttaa tyypillisesti yksipuolinen lisämunuaiskuoren kasvain, joka tuottaa itsenäisesti kortisolia. Lisämunuaiskuoren kasvain voi olla adenooma tai karsinooma (Ramsey ja Herrtage 2017). Bilateraalaisia tai toiminnaltaan erilaisia lisämunuaiskasvaimia on myös raportoitu hyperadrenokortisismia sairastavilla kissoilla (Nelson ym. 1988, Calsyn ym. 2010). Kortisolin lisäksi lisämunuaisten kasvain voi erittää samanaikaisesti myös aldosteronia tai progesteronia (Guerios ym. 2015).

Iatrogeeninen hyperadrenokortisismi on kissalla harvinaista, sillä kissa sietää yleensä varsin hyvin pitkiä ja korkea-annoksisia kortisonikuureja esimerkiksi koiraan verrattuna (Scott ym. 1979, Middleton ym. 1987, Lowe ym. 2008). Muutamia kliinisesti merkittäviä tapauksia on kuitenkin raportoitu. Tyypillisesti iatrogeenista hyperadrenokortisismia edeltää pitkä tai korkea-annosinen kortikosteroidilääkitys esimerkiksi prednisolonilla, metyyli-prednisoloniasetaatilla, triamsinolonilla tai deksmetasonilla. Potilaan kliiniset oireet ja patologiset löydökset ovat vastaavia kuin luonnollisesti esiintyvissä hyperadrenokortisismissa (Schaer ym. 1999, Ferasin 2001, Lien ym. 2006, McKnight ym. 2018).

2.3.2 Esiintyvyys

Hyperadrenokortisismi on kissoilla kohtalaisen epätavallista verrattuna koiriin (Ramsey ja Herrtage 2017). Kirjallisuudessa on tähän päivään mennessä kansainvälisesti

raportoitu reilu 180 hyperadrenokortisismitapausta. Tarkkaa esiintyvyyttä kissapopulaatiossa ei ole määritelty kirjallisuudessa. Iso enemmistö raportoiduista hyperadrenokortisismitapauksista on aivolisäkeperäisiä, kun taas lisämunuaisperäisiä tapauksia esiintyy vähemmän. Yli 90 % kissojen aivolisäkeperäisestä hyperadrenokortisismista johtuu aivolisäkkeen etulohkon adenoomasta. Karsinomia, sitä vastoin, esiintyy harvemmin. Adenooma on noin puolessa tapauksista syynä myös kissan lisämunuaisperäiselle hyperadrenokortisismille (katsauksessa Boland ja Barrs 2017).

2.3.3 Kliininen kuva

Tyypillinen hyperadrenokortisismipotilas on vanhempi, yli 10-vuotias kissa (Ramsey ja Herrtage 2017), mutta sairautta on raportoitu myös niinkin nuorella kuin 3-vuotiaalla (Mellett ym. 2013). Rodulla tai sukupuolella ei vaikuta olevan merkitystä sairastuvuuteen. Kliiniset oireet ovat yleensä jatkuneet useita kuukausia ennen eläinlääkəriin hakeutumista (Ramsey ja Herrtage 2017). Sairauden varhaisvaiheessa oirekuva on lievä (Immink ym. 1992). Tyypillisin syy, miksi omistajat hakeutuvat eläinlääkəriin vastaanotolle on ”diabeteksen vaikea kontrollointi”. Omistajat kokevat, että insuliinin annostelusta huolimatta kissan kliininen vointi ei parane (kirjassa Feldman 2015). Monet hyperadrenokortisismin oireet liittyvät samanaikaiseen diabetes mellitukseen (Ramsey ja Herrtage 2017).

Yleisin oire kissan hyperadrenokortisismissa on lisääntynyt juominen ja virtsaaminen (katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Koirilla tämän oireen on arveltu johtuvan diabetes insipiduksesta, mutta kissalla lisääntynyt juominen ja virtsaaminen sen sijaan on yleensä seurausta jostakin muusta samanaikaisesta sairaudesta, kuten diabetes mellituksesta tai kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta (Moore ym. 2000b, kirjassa Feldman 2015). Kyseistä oireilua esiintyy ajoittain myös ei-diabeettisilla hyperadrenokortisismikissoilla (Calsyn ym. 2010, Guerios ym. 2015).

Ulkonäöltään hyperadrenokortisismikissat ovat usein lihasköyhiä, niiden vatsaontelo on laajentunut ja turkki huonosti hoidetun näköinen (Moore ym. 2000b, Ferasin 2001, Calsyn ym. 2010, Spada ym. 2010, Sharman ym. 2013, Valentin ym. 2014, Guerios ym.

2015). Kortisoli aiheuttaa proteiinien kataboliaa, minkä seurauksena lihakset surkastuvat. Fyysinen lihasköyhyys voi näkyä kissassa lihasheikkoutena tai yleisenä letargiana. Kortisoli vaikuttaa myös rasva-aineenvaihduntaan ja tiedetään, että liiallisen kortisolierityksen seurauksena elimistön rasvavarastot pyrkivät siirtymään ja keskittymään vatsaonteloon (kirjassa Feldman 2015). Joillakin kissoilla todetaan suurentunut maksa, reaktiona steroidihormonien liikatuotantoon (Schaer ym. 1999, Ferasin 2001) tai diabetes mellitukseen (Moore ym. 2000b). Tämä yhdessä heikentyneen vatsalihaksiston ja rasvojen mobilisaation kanssa aiheuttavat tyypillisen pullottavan vatsaontelon. Joskus voi esiintyä plintaarista takajalkojen asentoa, joka liittyy tyypillisesti diabeettiseen neuropatiaan yhdistettynä kortisolin aikaansaamaan lihasköyhyyteen (Skelly ym. 2003, Fracassi ym. 2007, kirjassa Feldman 2015).

Karvattomuutta voi esiintyä. Karvattomat alueet eivät yleensä kutise ja karvattomuus on tyypillisesti molemminpuolisesti symmetristä ja voi kattaa kissan mahanalusen, kyljet, rintakehän sekä raajojen alueet (Boord ym. 1999, Skelly ym. 2003, Roccabianca ym. 2006, Fracassi ym. 2007, Calsyn ym. 2010, Cross ym. 2012, Valentin ym. 2014). Karvattomuus voi olla läiskittäistä tai yleistynyttä. Karvojen takaisin kasvaminen on usein hidastunutta (Immink ym. 1992, Goossens ym. 1995, Watson ja Herrtage 1998, Brown ym. 2012). Ihon mustapäitä saattaa myös esiintyä etenkin vatsan iholla (katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Turkki voi olla harvaa ja huonolaatuista (Moore ym. 2000b). Joskus esiintyy seborreaa eli rasvaista ihottumaa sekä ihon hilseilyä (Watson ja Herrtage 1998, Moore ym. 2000b, Skelly ym. 2003, Cross ym. 2012, Valentin ym. 2014). Hyperadrenokortisismi aiheuttaa ihon ja karvatuppien surkastumista sekä heikentää mm. kollageenin, elastiinin ja hyaluronihapon synteesiä (Schäcke ym. 2002). Tämän seurauksena iho ohenee, jolloin ihon verisuonet kuultavat läpi ja ihosta tulee hyvin altis erilaisille vaurioille (Schwedes 1997, Moore ym. 2000b, Skelly ym. 2003, Blois ym. 2010, Spada ym. 2010, Cross ym. 2012, Valentin ym. 2014, Guerios ym. 2015). Pahimmillaan ihon heikkous voi ilmetä ihon repeämisenä jopa rutiinitoimenpiteiden kuten insuliinin annostelun aikana ihon nipistämisen tai kissan liikkeiden rajoittamisen seurauksena (Spada ym. 2010, Cross ym. 2012, kirjassa Feldman 2015). Myös polkuanturoiden hiertymiä voi esiintyä (Roccabianca ym. 2006). Eläinlääkärin vastaanotolla hyperadrenokortisismikissoja tulee käsitellä erittäin hellävaroen, jotta vältetään ihon

iatrogeenisilta vaurioilta (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Hyperkortisolismin seurauksena haavojen paraneminen hidastuu (kirjassa Feldman 2015). Hidas haavojen paraneminen sekä hyperkortisolismin aikaansaama immuunisuppressio altistavat ihon sekundaaritulehduksille (Valentin ym. 2014), pahimmillaan seurauksena voi olla hengenvaarallinen verenmyrkytys (kirjassa Feldman 2015). Myös muut alueet ovat alttiita tulehduksille. Hengitys- ja virtsatieinfektioita, paiseita sekä suun tulehduksia on raportoitu (Peterson ja Steele 1986, Nelson ym. 1988, Immink ym. 1992, Skelly ym. 2003, Sharman ym. 2013, Valentin ym. 2014). Heikentyneet verisuonet sekä ihonalaisrasvakudoksen väheneminen (rasva pyrkii siirtymään vatsaonteloon kortisolin seurauksena) altistavat kissan suurien mustelmien synnylle esimerkiksi verinäytteenoton jälkeen (Moore ym. 2000b, Ferasin 2001, Skelly ym. 2003). Lisäksi hyperkortisolismi vaikuttaa rustokudokseen, mikä voi näkyä esimerkiksi korvien käyristymisenä (Lowe ym. 2008, McKnight ym. 2018).

Polyfagia eli lisääntynyt ruokahalu on yksi klassisista diabeteks mellituksen oireista ja koska kyseistä sairautta esiintyy usein samanaikaisesti hyperadrenokortisismin kanssa, se selittää tämän oireen tavallisuuden (kirjassa Feldman 2015). Kirjallisuudessa on raportoitu polyfagiaa myös ei-diabeettisilla hyperadrenokortisismikissoilla, mutta tämä on harvinaisempaa (Immink ym. 1992, Goossens ym. 1995, Watson ja Herrtage 1998, Calsyn ym. 2010, Valentin ym. 2014). Tyypillisesti hyperadrenokortisismikissat ennemmin lihovat kuin laihtuvat (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Mikäli kissalla on sairaudelle tyypillinen laajentunut vatsaontelo, omistajien voi olla vaikea huomata laihtumista. Kuitenkin diabetes mellituksen insuliiniresistenssi heikentää glukoosin ottoa soluihin ja siten kissan energian saantia, minkä seurauksena eläin voi laihtua. Lisäksi rinnakkaissairautena sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat kissat ovat alttiita laihtumiselle (kirjassa Feldman 2015).

Epätavallisempina oireina on mainittu ruuansulatuskanavaoireilu kuten ruokahaluttomuus (Ferasin ym. 2001, Kimitsuki ym. 2014) ja ripuli (Watson ja Herrtage 1998, Cross ym. 2012), hengitysvaikeudet (Nelson ym. 1988, Immink ym. 1992) sekä neurologiset oireet (Fracassi ym. 2007, Spada ym. 2010, Kimitsuki ym. 2014). Neurologisten oireiden taustalla on yleensä aivolisäketta painava makroadenooma (Fracassi ym. 2007, Kimitsuki ym. 2014). Yleistutkimuksessa saatetaan harvoin havaita

palpoitava massa vatsaontelon etuosassa (Immink ym. 1992). Verenpaine on yleensä normaali, mutta korkea verenpainetta on raportoitu muutamassa tapauksessa (Brown ym. 2012, Valentin ym. 2014). Korkea verenpaine voi liittyä samanaikaiseen krooniseen munuaisten vajaatoimintaan tai se voi selittyä glukokortikoidien lievällä mineralokortikoidivaikutuksella (kirjassa Feldman 2015).

Oireileva hyperadrenokortisismi voi peittää alla olevia muita sairauksia, esimerkiksi kroonisen munuaisten vajaatoiminnan, mutta näiden sairauksien oireet voivat tulla esiin hyperadrenokortisismien hoidon myötä (Meij ym. 2001, Neiger ym. 2004).

2.3.3.1 Hyperadrenokortisismi ja diabetes mellitus

Diabetes mellitus on yleinen rinnakkaissairaus hyperadrenokortisismikissoilla ja sitä on raportoitu yli 70 %:lla potilaista (katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Näillä kissoilla diabetes mellitus on yleensä sekundääristä ja se johtuu hyperkortisolemian aiheuttamasta insuliiniresistenssistä (kirjassa Feldman 2015). Tyypillisesti tällaiset kissapotilaat ovat melko resistenttejä myös pistettävälle insuliinille, jolloin hoitotasapainoon pääseminen voi olla hankalaa (Peterson ja Steele 1986, Furuzawa ym. 1992, Immink ym. 1992, Moore ym. 2000b, Meij ym. 2005, Roccabianca ym. 2006). Usein nämä kissat vaativat suuria insuliiniannoksia, n. 2KY/kg (Peterson ja Steele 1986, kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Insuliinilääkitys voi aiheuttaa kissapotilaille usein hypoglykemiaa, joten annostelun kanssa on oltava varovainen. Yleisesti yli 2,2KY/kg insuliiniannoksia ei pidetä turvallisena ja suositellaan, että annokset pidetään alle tämän. Vaikka osa potilaista tarvitsee suuria insuliiniannoksia hoitotasapainon saavuttamiseksi, on hyvä huomioida, että etenkin hyperadrenokortisismikissoilla insuliiniresistenssi voimakkuus voi vaihdella. Täten insuliiniresistentissä tilanteessa käytettävä insuliiniannos saattaa olla yliannos jonakin toisena ajanhetkenä ja aiheuttaa vaarallisen hypoglykemian (kirjassa Feldman 2015). Hyperadrenokortisismia sairastavien kissojen osuutta diabeettisten kissojen populaatiosta ei ole tutkittu laajasti, mutta yhdessä tutkimuksessa 4/16 insuliiniresistenttiä diabetes mellitusta sairastavalla kissalla oli hyperadrenokortisismi (Elliott ym. 2000).

Hyperadrenokortisismipotilaat, joilla on myös diabetes mellitus, usein laihtuvat suurentuneesta ruokahalusta huolimatta, sillä insuliiniresistenssi heikentää solujen glukoosinkäyttökykyä (kirjassa Feldman 2015). Selkeä kissan hyperadrenokortisismoireiden paheneminen hiilihydraattipitoiseen ruokavalioon siirtymisen jälkeen on dokumentoitu (Cross ym. 2012). Diabetekselle tyypillinen glukosuria eli glukoosin erittyminen virtsaan yhdistettynä kortisolin immunosuppressiivisiin vaikutuksiin altistaa nämä kissat virtsatieinfektioille. Glukosurian aiheuttama osmoottinen diureesi aiheuttaa hyperadrenokortisismia ja diabetes mellitusta sairastavien kissojen lisääntyneen juomisen ja virtsaamisen. Joillain ei-diabeettisilla hyperadrenokortisismikissoilla on raportoitu jaksoittaista insuliiniresistenssiä ja glukosuriaa (Valentin ym. 2014).

2.3.4 Diagnostiikka

Kliinistä työtä tekevällä eläinlääkärillä on yleensä selkeä kuva Cushingin oireyhtymää sairastavan koiran tyypillistä laboratoriolöydöksistä. Kissan hyperadrenokortisismissa laboratoriolöydökset vaihtelevat enemmän eikä koiralle tyypillisimpiä muutoksia havaita kissalla läheskään niin usein kuin odottaisi. Sekä luonnollisessa hyperadrenokortisismissa että iatrogeenisessä muodossa poikkeamat laboratorioarvoissa ovat samanlaisia. Hyperadrenokortisismidiagnoosi vaatii positiivisen seulontakokeen lisäksi aina myös tyypilliset kliiniset oireet (kirjassa Feldman 2015). Yksittäisellä veren kortisolipitoisuuden määrittämisellä ei ole painoarvoa kissan hyperadrenokortisismin diagnostiikassa, minkä vuoksi erilaiset toimintakokeet ovat oleellisia (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017).

2.3.4.1 Laboratoriokokeet

2.3.4.1.1 Veritutkimukset

Noin puolella hyperadrenokortisismikissoista on perusveren kuvassa havaittavissa stressileukogrammi (Immink ym. 1992, Schwedes 1997, Moore ym. 2000b, Skelly ym.

2003, Fracassi ym. 2006, Valentin ym. 2014, Guerios ym. 2015). Joskus voi esiintyä anemiasia (Immink ym. 1992, Valentin ym. 2014). Trombosytopeniasia ja leukopeniasia on raportoitu vain yksittäistapauksissa (Ferasin 2001).

Hyperglykemia on tavallisin laboratoriolöydös ja se korreloi yleisessä rinnakkaissairautena esiintyvän diabetes mellituksen kanssa (katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Hyperglykemiaa ilman diabetestakin on tavattu (Guerios ym. 2015). Hypoglykemiaa voi esiintyä, jos kissalla on suuriannoksinen ($>2,2$ KY/kg) insuliinilääkitys (kirjassa Feldman 2015). Kissalla hyperglykemia voi johtua myös eläinlääkärikäynnin tai matkustamisen aiheuttamasta stressistä (Rand ym. 2002).

Maksa-entsyymeistä ALAT on koholla ajoittain. Myös alkaalinen fosfataasi (AFOS) voi olla koholla (katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Toisin kuin koiralla, kissalla ei esiinny glukokortikoidien stimuloimaa AFOS:n isoentsyymiä, joten kissan AFOS-pitoisuuden nousu on sekundääristä reaktiona johonkin rinnakkaissairauteen (kirjassa Feldman 2015). Näiden maksa-arvojen nousu voi selittyä samanaikaisen diabetes mellituksen aiheuttamilla sekundäärisillä maksamuutoksilla sekä steroidihormonien ylimäärästä aiheutuvalla steroidi hepatopatialla (Lowe ym. 2008, kirjassa Feldman 2015). Steroidia hepatopatiaa on raportoitu muutamalla iatrogeenisella hyperadrenokortisismikissalla, mutta muutokset maksa-arvoissa ovat yleensä olleet vähäisiä (Schaer ym. 1999, Ferasin 2001, Lowe ym. 2008).

Veren elektrolyyteistä natrium on yleensä viiterajoissa (kirjassa Feldman 2015). Hypokalemia ilman muuta altistavaa syytä on harvinaista, mutta sitäkin voi esiintyä (Watson ja Herrtage 1998, Ferasin 2001, Brown ym. 2012). Jonkin verran on tavattu poikkeamia myös muissa veren elektrolyteissä kuten kalsiumissa, kloorissa ja magnesiumissa, mutta näissä muutoksissa ei ole nähtävissä selkeää hyperadrenokortisismiin liittyvää trendiä eikä niiden kliininen merkitys ole selvä (Immink ym. 1992, Ferasin 2001, Valentin ym. 2014, kirjassa Feldman 2015).

Veren kolesterolipitoisuus voi olla koholla (katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Yleensä hyperkolesterolemiasia esiintyy samanaikaisesti diabeettisilla potilailla. Glukokortikoidit lisäävät hormoni-sensitiivisen lipaasin aktiivisuutta ja vähentävät lipoproteiinilipaasin aktiivisuutta. Nämä muutokset sekä diabetes mellitus nostavat potentiaalisesti sekä

veren triglyseridien että kolesterolin pitoisuutta (Schwedes 1997, Roccabianca ym. 2006, Calsyn ym. 2010, Brown ym. 2012, Valentin ym. 2014, kirjassa Feldman 2015). Hyperglobulinemiaa eli globuliinien ylimäärää voi esiintyä ja joissain tapauksissa se näkyy veressä hyperproteinemiana (Schwedes 1997, Watson ja Herrtage 1998, Ferasin 2001). Hyperglobulinemia voi vanhemmalla kissalla johtua myös normaalista kroonisesta vasta-ainealtistusreaktiosta (kirjassa Feldman 2015).

Seerumin kilpirauhashormoni tyroksiinin (T4) pitoisuus on yleensä normaali, joskin muutamassa tapauksessa on raportoitu myös alhaisia arvoja ei-kilpirauhasperäisten sairauksien vuoksi (Neiger ym. 2004, Cross ym. 2012, Valentin ym. 2014). Seerumin urea- ja kreatiinipitoisuudet voivat olla koholla, mutta tyypillisesti tämä liittyy samanaikaiseen krooniseen munuaisten vajaatoimintaan (kirjassa Feldman 2015). Kissan immuunikatovirus- (feline immunodeficiency virus FIV) ja kissan leukemiviruspiikatestit (feline leukemia virus FeLV) ovat yleensä negatiiviset (Ferasin 2001, Neiger ym. 2004, Spada ym. 2010).

2.3.4.1.2 Virtsatutkimukset

Runsaasta vedenkulutuksesta huolimatta vain harvalla hyperadrenokortisismikissalla virtsan ominaispaino on kuitenkin alle 1.020 (Neiger ym. 2004, Mellett ym. 2013, Guerios ym. 2015). Useissa tapauksissa kissalla on rinnakkaissairautena krooninen munuaisten vajaatoiminta, joka selittää isostenurian (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Glukosuriaa esiintyy diabeettisilla hyperadrenokortisismikissoilla melko tavallisesti (Peterson ja Steele 1986, Furuzawa ym. 1992, Moore ym. 2000b, Spada ym. 2010, Cross ym. 2012, Sharman ym. 2013). Glukosuria voi itsessään aiheuttaa valheellisen pienen nousun virtsan ominaispainoon (kirjassa Feldman 2015). Lievää proteinuriaa (ei kvantitatiivisesti tutkittua) esiintyy joskus (Immink ym. 1992, Skelly ym. 2003, Roccabianca ym. 2006, Calsyn ym. 2010, Mellett ym. 2013, Kimitsuki ym. 2014). Virtsatie-infektioita esiintyy, joskin yleinen diabetes mellitus ja hyperkortisolismin aiheuttama immuunisuppressio huomioiden odotettua vähemmän (Fracassi ym. 2007, Mellett ym. 2013, Valentin ym. 2014). Osasyynä tähän voi olla, että monesti kissoja on

jo hoidettu antibiooteilla lähettävän eläinlääkärin toimesta ennen kissan pääsyä jatkotutkimuksiin (kirjassa Feldman 2015).

2.3.4.2 Endokriiniset seulontakokeet

2.3.4.2.1 Virtsan kortisolin ja kreatiniinin suhde

Ihmisillä virtsan kortisolipitoisuuden määrittäminen virtsasta yhden vuorokauden aikana on yksi suositelluista seulontakokeista hyperadrenokortisismille (Gilbert ym. 2008). Virtsaan erittynyt kortisoli heijastaa sen keskimääräisiä pitoisuuksia veressä pidemmällä aikavälillä (kirjassa Galac ym. 2010). Kissalla tämä koe on hyvin sensitiivinen, muttei kovinkaan spesifinen (Goossens ym. 1995). Sukupuoli tai kastointi/sterilointi ei vaikuta kissan virtsan kortisoli-kreatiniinisuhteeseen (kirjassa Feldman 2015), mutta ikä nostaa sitä (Goossens ym. 1995). Hypertyreoosi ja muut sairaudet voivat myös nostaa kortisoli-kreatiniinisuhdetta (Henry ym. 1996, Lange ym. 2004). Suurella osalla hyperadrenokortisismikissoista kortisoli-kreatiniinisuhde on koholla (Goossens ym. 1995, Meij ym. 2001, Meij ym. 2004, Neiger ym. 2004, Spada ym. 2010, Cross ym. 2012). Harmaalla alueella olevia tuloksia hyperadrenokortisismikissoilla voi esiintyä (kirjassa Feldman 2015), mutta normaalit tulokset ovat harvinaisia (Sharman ym. 2013). Tuloksia on verrattava käytetyn laboratorion viiterajoihin, ei kirjallisuudessa esitettyihin viiterajoihin (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017).

Kissan vuorokauden sisäinen kortisolierityksen vaihtelu on vähäistä eikä virtsan kerääminen vuorokauden ajalta ei ole kovin käytännöllistä, joten kissalta kerätään yleensä vähintään kaksi virtsanäytettä kahdelta eri aamulta tai kahdelta eri yöltä (Goossens ym. 1995, Meij ym. 2001, Meij ym. 2004, kirjassa Feldman 2015). Näytteiden ei tarvitse olla kerätty kahdelta peräkkäiseltä päivältä (kirjassa Feldman 2015). Omistaja kerää virtsanäytteet kotiolosuhteissa, jotta vältetään mahdollinen eläinlääkärikäynnistä johtuvan stressin aiheuttama kortisolin erittymisen kiihtyminen (Henry ym. 1996, Cauvin ym. 2003, kirjassa Feldman 2015). Mikäli kerätään virtsa kokonaiselta yöltä, kaikki yhden yön aikana tullut virtsa kerätään samaan puhtaaseen purkkiin. Jos kahden virtsanäytteen tulokset ovat keskenään ristiriitaisia tai tulokset osuvat viiterajojen

harmaalle alueelle, kolmas näyte on tarpeen (kirjassa Feldman 2015). Mikäli molempien virtsanäytteiden kortisoli-kreatiniinisuhde on viiterajoissa, hyperadrenokortisismi on hyvin epätodennäköistä (Goossens ym. 1995).

Tämän kokeen hyviä puolia ovat helppous ja halpuus, korkeahko sensitiivisyys sekä tulosten melko suoraviivainen tulkinta. Virtsan kortisoli-kreatiniinisuhteen mittauksia on myös helposti saatavilla eläinlaboratorioissa. Huonoihin puoliin taas lukeutuu spesifisyyden puute (kirjassa Feldman 2015). Yhdessä tutkimuksessa 16 sairaalta kissalta mitattiin kortisoli-kreatiniinisuhde ja tuloksien perustella 10/16 kissalla olisi voinut olla hyperadrenokortisismi, vaikkei todellisuudessa ollutkaan (Henry ym. 1996). Tästä huolimatta kortisoli-kreatiniinisuhteella on korkea negatiivinen odotusarvo eli mikäli kissan tulos on viiterajoissa, hyperadrenokortisismidiagnoosi on hyvin epätodennäköinen. Kortisoli-kreatiniinisuhteen mittaus on hyvä työkalu sulkemaan pois hyperadrenokortisismien mahdollisuuden, mutta kokeella ei ole mahdollista diagnosoida sairautta (kirjassa Feldman 2015).

2.3.4.2.2 ACTH-stimulaatiokoe

ACTH-stimulaatiokoe antaa arvion lisämunuaiskuoren toimintakapasiteetista. ACTH-stimulaatiokokeessa mitataan potilaan peruskortisolitaso, minkä jälkeen annostellaan ACTH:ta ja mitataan kortisolitaso uudestaan tietyn ajan kuluessa, yleensä kahdesti. ACTH:ta annosteltaessa kortisolin erityös kiihtyy sekä terveellä että hyperadrenokortisismipotilaalla, mutta hyperadrenokortisismissa veren kortisolipitoisuus nousee yli viiterajojen eli vaste ACTH-stimulaatiokokeeseen on ylikorostunut. Poikkeuksen tekee iatrogeeninen hyperadrenokortisismi. Tällaisella potilaalla jatkuvan kehon ulkopuolisen glukokortikoidilähteen vuoksi lisämunuaiskuoren kortisolin erityös on kroonisesti heikentynyt, jolloin kortisolitaso on matala ACTH:n annostelusta huolimatta (Ferasin 2001).

Protokollia ACTH-stimulaatiokokeen suorittamiseen on useita, mutta yleisesti suositeltu tapa on annostella tetrakosaktidia suonensisäisesti 5µg/kg tai 125µg/kissa ja mitata veren kortisolipitoisuus ennen ACTH:n annostelua sekä 60 ja 90 minuuttia ACTH:n annostelun jälkeen (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Diagnostiikan kannalta 30

minuutin välituloksella ei ole juurikaan merkitystä (kirjassa Feldman 2015). Yhdessä tutkimuksessa välitulosten huomioiminen tosin paransi kokeen sensitiivisyyttä (Valentin ym. 2014). Lihaksensisäistä ACTH:n annostelua voidaan myös käyttää ja tällöin kortisolin huippupitoisuus ilmenee nopeammin (30-45 minuutin kuluessa), mutta huippupitoisuudet eivät nouse yhtä korkeiksi kuin suonensisäisessä annostelussa (Smith ja Feldman 1987, Peterson ja Kempainen 1992a). Kortisolin huippupitoisuuden ajankohta vaihtelee annostelureitistä, annostasosta ja käytetystä lääkkeestä riippuen (Peterson ym. 1984, Smith ym. 1987, Sparkes ym. 1990, Peterson ja Kempainen 1992a, Peterson ja Kempainen 1992b, Peterson ja Kempainen 1993, DeClue ym. 2011).

Osalla hyperadrenokortisismikissoista esiintyy kortisolin hyperresponsiivisuutta ja epänormaalin korkeita kortisolipitoisuuksia ACTH:n annostelun jälkeen (Zerbe ym. 1987a, Usher 1991, Furuzawa ym. 1992, Neiger ym. 2004, Mellett ym. 2013, Valentin ym. 2014), mutta viiterajoissa olevat ACTH-stimulaatio-kokeen tulokset eivät poissulje kissan hyperadrenokortisismidiagnoosia (Skelly ym. 2003, Fracassi ym. 2007, Valentin ym. 2014, kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). ACTH-stimulaatiokokeen sensitiivisyyden on raportoitu olevan 56-80 % (Watson ja Herrtage 1998, Neiger ym. 2004, Valentin ym. 2014, kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Useat krooniset rinnakkaissairaudet voivat vaikuttaa kokeen tuloksiin ja siten laskevat kokeen spesifisyyttä (Zerbe ym. 1987b). Ylipainon ei ole havaittu vaikuttavan ACTH-annostelun kortisolivasteeseen kissoilla (Schoeman ym. 2000).

Kokeen hyviä puolia perustellaan suhteellisen lyhyellä koeajalla (1-2h ACTH-annostelun jälkeen valmisteesta riippuen), vain 2-3 verinäytteellä ja melko suoraviivaisella tulosten tulkinnalla. Kokeen huonoja puolia ovat sensitiivisyyden ja spesifisyyden puute sekä korkeampi hinta verrattuna matala-annoksiseen deksametasonisuppressiokokeeseen tai kortisoli-kreatiniinisuhteen määrittämiseen. Kaikkiaan useista hyvistä puolista huolimatta erityisesti sensitiivisyyden puute tekee ACTH-stimulaatiokokeen käytöstä kissan luonnollisen hyperadrenokortisismin diagnoosin varmistuksessa epävarmaa eikä sitä suositella käytettävän tähän tarkoitukseen. Sen sijaan ACTH-stimulaatiokoe on koe, millä voidaan erotella iatrogeeninen muoto luonnollisesta hyperadrenokortisismista (kirjassa Feldman 2015). Mikäli kissalla epäillään nimenomaan iatrogeenista sairautta, ACTH-stimulaatiokoe on ainoa diagnostiikkatyökalu (kirjassa Peterson 2012).

2.3.4.2.3 Matala-annoksinen deksametasonisuppressiokoe

Terveellä kissalla deksmetasoni suppressoi hypotalamuksen kortikotropiineja vapauttavan hormonin sekä aivolisäkkeen ACTH:n eritystä ja sen seurauksena lisämunuaiskuoren glukokortikoidisynteesiä. Deksmetasonin vaikutus kestää tyypillisesti yli 8-10 tuntia. Matala-annos tarkoittaa tässä kokeessa matalinta deksmetasonin annosta, mikä saa aikaan halutun hypotalamus-aivolisäkeakselin suppression (kirjassa Feldman 2015). Aivolisäkeperäistä hyperadrenokortisismia sairastavat kissat eivät ole kovin herkkiä glukokortikoidien negatiiviselle palautevaikutukselle, jolloin deksmetasonin annostelun jälkeen joko kortisolin suppressiota ei tapahtu, suppressio tapahtuu vain 8 tunnin kohdalla tai suppressio on normaalia heikompaa ja kestää huomattavasti lyhyemmän aikaa (alle 8 tuntia) (Zerbe ym. 1987a, Goossens ym. 1995, Meij ym. 2001, Sharman ym. 2013, kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Lisämunuaisperäisessä hyperadrenokortisismissa lisämunuaiskasvaimen itsenäinen kortisolin erityis supressoi kroonisesti hypotalamus-aivolisäkeakselia eikä kortisolin erityis ole enää riippuvaista siitä. Tällaisilla kissapotilailla suppressiokokeen jälkeen ei yleensä havaita merkittävää kortisolisuppressiota (edes korkeammilla deksmetasoniannoksilla) (Calsyn ym. 2010, kirjassa Feldman 2015). On raportoitu myös tapauksia, missä deksmetasonisuppressiokoe ei indikoinut hyperadrenokortisismia, vaikka kissa sitä sairasti (Valentin ym. 2014).

Kissoilla käytetään deksmetasoniannosta 0,1mg/kg suonensisäisesti ja veren kortisolipitoisuus mitataan ennen annostelua sekä 4 ja 8 tuntia annostelun jälkeen (kirjassa Feldman 2015). Koiran hyperadrenokortisismien diagnostiikassa käytetty annos 0,01mg/kg ei aina ole riittävä ja noin 20 %:lla terveistä kissoista kortisoli ei supressoidu odotetusti (Peterson ja Graves 1988). Sen sijaan annosteltaessa deksmetasonia 0,1mg/kg kortisolin erityis suppressoituu terveillä kissoilla (Smith ym. 1987), mutta ei hyperadrenokortisismia sairastavilla (Kley ym. 2007). Matala-annoksinen deksmetasonisuppressiokokeen sensitiivisyys on tutkimuksesta riippuen 96-100 % (Valentin ym. 2014, kirjassa Feldman 2015). Joillakin lisämunuaiskuoreen liittymätöntä sairautta sairastavilla kissoilla on raportoitu deksmetasonisuppressiokokeen tuloksia, joiden perusteella kyseisillä kissoilla olisi voitu epäillä hyperadrenokortisismia (Zerbe ym. 1987b). Tämä laskee kokeen spesifisyyttä. Melko hyvän tarkkuutensa vuoksi tätä

suppressiokoetta voidaan kuitenkin pitää ensisijaisena seulontakoevalintana hyperadrenokortisismin diagnosoinnissa (Valentin ym. 2014).

ACTH-stimulaatiokoe on mahdollista yhdistää matala-annoksiseen deksmetasonisuppressiokokeeseen, jolloin kissalle tehdään molemmat kokeet (ensin osittainen deksmetasonisuppressiokoe ja 2-4 tunnin kuluttua ACTH-stimulaatiokoe) ja yhteensä otetaan kolme verinäytettä (Zerbe ym. 1987b, kirjassa Peterson 2012). Tällä yhdistämisellä ei ole todettu mitään etua. 8 tunnin matala-annoksen deksmetasonikoe on yksinään huomattavasti parempi diagnosointityökalu, joten kuvailtua yhdistelmäkoetta ei suositella käytettävän (kirjassa Peterson 2012).

2.3.4.3 Hyperadrenokortisismin eri muotojen erottelu

Hyperadrenokortisismidiagnoosin jälkeen on tärkeää selvittää, mikä on kyseisen sairauden taustalla. Erottelu on oleellista, sillä hyperadrenokortisismin eri muodoille on erilaiset hoitosuositukset. Kirurginen hoito on mahdollista sekä aivolisäke- että lisämunuaisperäisessä hyperadrenokortisismissa, mutta mikäli omistaja ei ole siihen suostuvainen sairauden muodosta riippumatta, erotteludiagnostiikka ei ole välttämätöntä (kirjassa Feldman 2015). Tässä luvussa käsitellään pääasiassa aivolisäke- ja lisämunuaisperäisen muodon erottelua, sillä iatrogeeninen hyperadrenokortisismi tulee useimmiten ilmi jo kissan esitietojen perusteella. Iatrogeeninen hyperadrenokortisismi diagnosoidaan ACTH-stimulaatiokokeella (ks. luku 2.3.4.2.2).

2.3.4.3.1 Matala-annoksen deksmetasonisuppressiokoe

Matala-annoksen deksmetasonisuppressiokoe voi olla hyödyllinen hyperadrenokortisismin eri muotojen erottelussa, joskin sen käyttöä tähän tarkoitukseen on myös kritisoitu epäsoveliaaksi (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Laajempi kuvaus matala-annoksisesta deksmetasonisuppressiokokeesta ja sen mekanismeista löytyy kappaleesta 2.3.4.2.3. Lisämunuaiskuoriperäisessä hyperadrenokortisismissa kissojen kortisolipitoisuus ei tyypillisesti laske merkittävästi deksmetasonisuppressiokokeen jälkeen (Kley ym. 2007). Joillakin aivolisäkeperäisillä

kissoilla kortisolipitoisuus veressä laskee hetkellisesti hieman, mutta nousee takaisin kohonneelle tasolle (Goossens ym. 1995, Kley ym. 2007). Mikäli kortisolipitoisuus pienenee 4 ja/tai 8 tunnin kuluttua yli 50 % verrattuna ennen deksmetasonin annostelua määriteltyyn kortisolipitoisuuteen, kissalla on melko todennäköisesti aivolisäkeperäinen hyperadrenokortisismi (kirjassa Feldman 2015). Veren kortisolin raja-arvoa 1,4 µg/dl (tai noin 40 nmol/l) on käytetty kissan hyperadrenokortismin diagnostiikassa, mutta sen sensitiivisyys aivolisäkeperäisen muodon erottelussa on suhteelliseen suppressiotasoon nähden huonompi (kirjassa Feldman 2015).

Suppressiokokeen voi yhdistää myös virtsan kortisoli-kreatiniinisuhteen mittaamiseen, jolloin koko koe toteutetaan kissan omistajan toimesta kotiooloissa. Yhdistelmäkokeessa suoritetaan ensin virtsanäytteiden keruu kortisoli-kreatiniinisuhteen määrittystä varten. Tämän kokeen toteutus on käsitelty kappaleessa 2.3.4.2.1. Mikäli virtsanäytteiden tulokset viittaavat hyperadrenokortisismiin, omistaja aloittaa kotona deksmetasonisuppressiokokeen. Omistaja antaa kissalle 0,1 mg/kg deksmetasonia suun kautta yhteensä kolme kertaa 8 tunnin välein niin, että ensimmäinen annos annetaan aamulla. Viimeisen annoksen jälkeisen yön ajalta kissan virtsa on kerättävä ja toimitettava jälleen kortisoli-kreatiniinisuhteen määrittämiseen. Viimeisimmän virtsanäytteen tulosta verrataan edellisten näytteiden keskiarvoon. Yli 50% pienentynyt tulos viittaa aivolisäkeperäiseen hyperadrenokortisismiin (Goossens ym. 1995, Meij ym. 2004). Mikäli kortisoli-kreatiniinisuhteen lasku jää alle 50 %, ei voida päätellä kumpi sairauden muodoista on kyseessä (Meij ym. 2001, Meij ym. 2005). On raportoitu kissoja, joilla virtsan kortisolipitoisuus on resistentti korkea-annokselle deksmetasonisuppressiokokeelle, eikä kortisoli-kreatiniinisuhte suppressoitunut (Meij ym. 2001). Vastaavasti on raportoitu deksmetasonille resistenttejä kortisolipitoisuuksia, mutta kissan kortisoli-kreatiniinisuhte sen sijaan on suppressoitunut (Goossens ym. 1995).

Yhdistelmäkokeen etuja ovat helppous ja halpuus perinteisiin eläinlääkärissä tehtyihin kokeisiin nähden (Goossens ym. 1995). Kokeen suorittaminen kotiympäristössä on yleensä vähemmän stressaavaa kissalle verrattuna matkustamiseen ja eläinlääkärin toimenpiteisiin, mikä helpottaa koetulosten tulkintaa. Tätä yhdistelmäkoetta ei vielä olla suuresti tutkittu ja arvioitu kriittisesti kirjallisuudessa (kirjassa Feldman 2015).

Yhdistelmäkoetta voi suositella kissalle, jolle omistaja saa annettua lääkkeen kotona ilman ongelmia (kirjassa Peterson 2012).

2.3.4.3.2 Korkea-annoksinen deksmetasonisuppressiokoe

Korkea-annoksen deksmetasonisuppressiokokeen fysiologinen perusta on sama kuin matala-annoksisessakin. Lisämunuaiskuoriperäisessä hyperadrenokortisismissa kortisolipitoisuus ei vähene merkittävästi deksmetasoniannostelusta huolimatta ja aivolisäkeperäisessä muodossa kortisolitason suppressio on terveeseen eläimeen nähden lievempää ja kestää lyhyemmän aikaa kuin terveellä eläimellä (kirjassa Feldman 2015). Kuitenkin vain osalla aivolisäkeperäisistä hyperadrenokortisismikissoista on havaittavissa sen verran merkittävä kortisolin suppressiotaso matala-annoksen suppressiokokeen jälkeen, ettei sitä voi sekoittaa lisämunuaiskuoriperäiseen muotoon (Peterson ja Steele 1986, Kimitsuki ym. 2014, kirjassa Feldman 2015). Korkeammalla deksmetasoniannoksella pyritään voimistamaan tätä suppressioreaktiota ja siten havaitsemaan kortisolitason lievä lasku sellaisillakin potilailla, joille matala deksmetasoniannos ei riitä aikaansaamaan tarpeeksi merkittävää suppressiota (Goossens ym. 1995, kirjassa Feldman 2015).

Yleisesti tässä suppressiokokeessa käytetään deksmetasoniannosta 1mg/kg suonensisäisesti (Kimitsuki ym. 2014). Muuten kokeen toteutus eläinlääkärin toimesta on samanlainen kuin matala-annoksisessa kokeessa (ks. kappale 2.3.4.2.3). Ennen korkea-annoksen deksmetasonisuppressiokokeen suorittamista on varmistettava, että kissalla on hyperadrenokortisismi (kirjassa Feldman 2015).

2.3.4.3.3 α -MSH, ACTH ja sen prekursorit

Aivolisäkeperäisessä hyperadrenokortisismissa aivolisäkkeen kasvain tuottaa ACTH:ta, jolloin ACTH:n pitoisuus voi olla yli viiterajojen (Peterson ja Steele 1986, Goossens ym. 1995, Meij ym. 2001, Niger ym. 2004, Fracassi ym. 2007, Brown ym. 2012, Kimitsuki ym. 2014, Valentin ym. 2014), mutta ei aina (Valentin ym. 2014). Lisämunuaisperäistä hyperadrenokortisismia sairastavilla potilailla endogeenisen ACTH:n ja sen

prekursoreiden pitoisuus on vähentynyt jatkuvan lisämunuaiskuoren kasvaimen erittämän kortisolin vuoksi ja ACTH-pitoisuus onkin tyypillisesti matala tai viiterajojen alarajalla (kirjassa Feldman 2015). ACTH:n mittausta ei voida käyttää hyperadrenokortismin seulontakokeena, sillä terveilläkin kissoilla ACTH-pitoisuus voi olla alle viiterajojen (Smith ym. 1987). ACTH-pitoisuuden tulkintaa on helppo soveltaa ja määrittäminen vaatii vain yhden verinäytteen. Kokeen huonoja puolia ovat näytteen vaatima kylmäsäilytys sekä tarkat laboratorion määrittelemät näytteenottokriteerit. ACTH on epästabiili proteiini, joka hajoaa herkästi ja nopeasti veri-plasmassa. Saatua plasmaa on jäädytettävä ja lähetettävä pakastekuljetuksena laboratorioon (kirjassa Feldman 2015). Väärin otetut tai säilytetyt näytteet voivat aiheuttaa ACTH:n hajoamisen, jolloin tulos on todellista alempi ja voi valheellisesti viitata aivolisäkeperäisen sairauden sijaan lisämunuaisperäiseen (kirjassa Peterson 2012). ACTH:n määrittäminen on kallista, eikä mittauksia ole aina validoitu kissalle (Valentin ym. 2014).

ACTH:n prekursoreiden määrittäminen ei ole tutkittu paljoa, mutta yhdessä tutkimuksessa 8/9 aivolisäkeperäistä hyperadrenokortisismia sairastavalla kissalla prekursoreiden pitoisuus oli huomattavasti korkeampi kuin terveillä tai muilla sairauksia sairastavilla kissoilla (Benckroun ym. 2012). Prekursoreiden määrittäminen ei myöskään ole yleisesti saatavilla eläinlaboratorioissa.

Aivolisäkeperäistä hyperadrenokortisismia sairastavilla kissoilla on raportoitu kohonneen ACTH:n lisäksi myös α -MSH:n pitoisuuden lisääntymistä sekä aivolisäkekasvaimia, joiden immunohistokemiallisessa värjäyksessä esiintyy α -MSH:ta (Goossens ym. 1995, Meij ym. 2001, Meij ym. 2004, Meij ym. 2005, Fracassi ym. 2007, Cross ym. 2012, Sharman ym. 2013). Kohonut α -MSH-pitoisuus voi siis indikoida, että kissalla on aivolisäkeperäinen hyperadrenokortisismi. Mittauksia ei kuitenkaan ole laajasti saatavilla eläinlaboratorioissa.

2.3.4.3.4 Diagnostinen kuvantaminen

Ultraäänitutkimuksella ei voida diagnosoida hyperadrenokortisismia, mutta eri muotojen erottelu on mahdollista (kirjassa Feldman 2015). Ultraäänitutkimuksen sensitiivisyys eri muotojen erottelussa vaihtelee noin 83-93 % välillä (Valentin ym. 2014,

kirjassa Feldman 2015). Ultraäänitutkimuksen laatuun vaikuttaa sekä laitteisto että laitteen käyttäjän taidot (kirjassa Feldman 2015). Yleisiä ultraäänitutkimuslöydöksiä ovat suurentunut ja kaikuuseroja sisältävä maksa (Schwedes 1997, Skelly ym. 2003, Neiger ym. 2004, Fracassi ym. 2007, Spada ym. 2010, Valentin ym. 2014). Lisämunuaisperäisessä muodossa voidaan todeta toispuoleinen lisämunuaisen massa tai toisen lisämunuaisen suureneminen vastakkaiseen lisämunuaiseen nähden (Valentin ym. 2014). Lisämunuaiset voivat näyttää myös normaaleilta (Immink ym. 1992, Kley ym. 2007). Lisämunuaiskasvaimen tunkeutuminen läheisiin verisuoniin on merkki karsinoomasta (katsauksessa Boland ja Barrs 2017), mutta tätä ei kyetä aina havaitsemaan ultraäänitutkimuksella (Combes ym. 2013). Aivolisäkeperäisessä muodossa todetaan moleminpuolisesti suurentuneet lisämunuaiset (Watson ja Herrtage 1998, Skelly ym. 2003, Neiger ym. 2004, Kimitsuki ym. 2014, Valentin ym. 2014). Lisämunuaiset voivat olla myös normaalin kokoiset (Combes ym. 2013, Valentin ym. 2014). Harvoissa tapauksissa on raportoitu myös toispuoleisesti suurentunut lisämunuaisten (Valentin ym. 2014). Suurentuneita lisämunuaisia on raportoitu myös hyperaldosteronismia, akromegaliaa sekä hypertyreoosia sairastavilla kissoilla (Roderick ym. 2005, Combes ym. 2012, Lourenço ym. 2015). Diabetes mellitus yksinään ei vaikuta lisämunuaisten kokoon kissoilla (Kley ym. 2007). Vatsaontelon ultraäänitutkimuksessa katsotaan samalla muutkin vatsaontelon elimet ja etsitään merkkejä esimerkiksi metastaaseista (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017).

Ultraääniohjatusti otettuja ja onnistuneita ohutneulanäytteitä on otettu hyperadrenokortisismipotilailla (kirjassa Feldman 2015). Ohutneulanäytteellä on mahdollista erotella lisämunuaiskuoren ja -ytimen massat toisistaan, mutta solukuvan perusteella ei voida päätellä mitään kasvaimen toiminnallisuudesta tai sen pahanlaatuisuudesta (Bertazzolo ym. 2014). Lisäksi lisämunuaiskuoren näytteenottoon liittyy useita riskejä, joten sen tarpeellisuus hyperadrenokortisismin diagnostiikassa on kyseenalaista (kirjassa Feldman 2015).

Vatsaontelon röntgentutkimuksessa hyperadrenokortisismikissoilla voidaan nähdä suurentunut maksa sekä laajentunut vatsaontelo, minkä lisäksi vatsaonteloelinten erottuvuus on yleensä erinomainen vatsaonteloon kertyneen ja kontrastia tuovan rasvan vuoksi (Schwedes 1997, Watson ja Herrtage 1998, Moore ym. 2000b, Cross ym.

2012). Lisämunuaisia ei yleensä kyetä havaitsemaan röntgentutkimuksella, elleivät ne ole mineralisoituneet tai hyvin suurentuneet, esimerkiksi lisämunuaisen massan vuoksi (Schwedes 1997, Watson ja Herrtage 1998, Neiger ym. 2004). Lisämunuaisien mineralisaatio voi olla merkityksetön sivulöydös ja sitä esiintyy myös terveillä kissoilla (Howell ym. 1964, Zimmer ym. 2000, Combes ym. 2013).

Mikäli hyperadrenokortisismien erotteludiagnostiikka viittaa aivolisäkeperäiseen kasvaimeen, se pyritään paikallistamaan tietokonetomografia- tai magneettikuvauksella. Molemmat kuvantamismenetelmät vaativat erityiset laitteet ja tilat. Mikäli molemmat menetelmät ovat käytettävissä, valitaan se, jossa anestesia-aika on lyhyempi (kirjassa Feldman 2015). Noin puolella aivolisäkeperäistä hyperadrenokortisismia sairastavista kissoista voidaan havaita ylimääräinen massa tai suurentunut aivolisäke jommallakummalla kuvantamismenetelmällä (Meij ym. 2001, Meij ym. 2005, Benckroun ym. 2012, Kimitsuki ym. 2014, Valentin ym. 2014). Molemmat kuvantamistavat kykenevät havaitsemaan yli 3mm kokoisen aivolisäkemassan. Mikäli kissalla on varmistettu aivolisäkeperäinen hyperadrenokortisismi, mutta aivolisäkkeessä ei havaita massaa, todennäköinen syy on yksinkertaisesti havainnointikykyyn nähden liian pieni kasvain. Kasvaimen koolla ja tarkalla sijainnilla on merkitystä, mikäli harkitaan kissan hoitoa kirurgisesti tai säteilyhoidolla (kirjassa Feldman 2015). Magneetti- tai tietokonetomografiakuvantamista on mahdollista käyttää myös hyperadrenokortisismien seulontadiagnostiikassa sekä eri muotojen erottelussa. Nämä kuvantamismenetelmät edellyttävät kuitenkin eläimen anestesiaa, ovat kalliita eivätkä aina anna diagnoosia, joten muut seulonta- ja erottelukokeet ovat käytetympiä. Aivolisäkeperäistä hyperadrenokortisismia sairastavilla kissoilla aivolisäkekasvain voi olla liian pieni havaittavaksi ja lisämunuaisperäisillä kissoilla kuvauksessa ei välttämättä havaita poikkeavaa (kirjassa Feldman 2015). Magneetti- ja tietokonetomografiakuvantamista voidaan käyttää neurologisesti oireilevalla kissalla etsittäessä viitteitä makrotuumori oireyhtymästä (Kimitsuki ym. 2014, kirjassa Feldman 2015).

2.3.5 Hoito ja ennuste

Hyperadrenokortismin harvinaisuuden vuoksi erilaisia hoitovaihtoehtoja ei ole tutkittu tarpeeksi isoilla yksilömäärillä, jotta selkeitä hoitosuosituksia voitaisiin tehdä. Usealla eri menetelmällä on pienissä populaatioissa saatu kuitenkin lupaavia tuloksia. Hyperadrenokortismin hoitamatta jättäminen ei ole vaihtoehto kissalla erittäin huonon ennusteen vuoksi (kirjassa Feldman 2015).

2.3.5.1 Kirurginen hoito

Kirurgiset hoitovaihtoehdot voivat mahdollisesti parantaa hyperadrenokortismin. Suurin osa kissoista selviää leikkauksesta, mutta komplikaatiot ovat yleisiä ja usein vakavia. Komplikaatoriskiä voidaan yrittää pienentää huolellisella potilasvalinnalla, leikkausta edeltävällä lääkehoidolla, lyhyellä anestesiolla sekä tarkalla leikkauksen jälkeisellä seurannalla (kirjassa Feldman 2015).

2.3.5.1.1 Aivolisäkkeen poisto

Transfenoidaalinen eli kitaluun läpi tapahtuva aivolisäkkeen poisto on dokumentoitu yksityiskohtaisesti kissalla (Snyckers 1975) ja sitä on käytetty kissan aivolisäkeperäisen hyperadrenokortismin hoidossa (Meij ym. 2001, Meij ym. 2004, Meij ym. 2005). Leikkaukselle olennaista on tietää aivolisäkekasvaimen sijainti ja koko, joten magneettitai tietokonetomografiakuvantaminen on tehtävä ennen leikkausta (Meij ym. 2001, Meij ym. 2004, kirjassa Feldman 2015). Aivolisäkkeen poisto on mikrokirurgiaa ja vaatii kokeneen kirurgin sekä tilat leikkauksen jälkeiselle seurannalle (kirjassa Feldman 2015).

Leikkauskomplikaatioina on raportoitu pehmeän kitalaen halkio, oronasaalifisteli ja kyynelerityksen tilapäishäiriöitä (Meij ym. 2001). Kyynelerityksen mittaamista aivolisäkkeen poiston jälkeen suositellaan (Meij ym. 2001). Leikkauksen jälkeen osalla kissoista esiintyy tilapäistä tai pysyvää hypopituitarismia eli aivolisäkkeen vajaatoimintaa ja sen seurauksena hypokortisolismia, kilpirauhasen vajaatoimintaa ja diabetes insipidusta. Tämä vaatii vähintään lyhytaikaista korvaushoitoa (Meij ym. 2001, Meij ym. 2004, Meij ym. 2005). Leikkauksen aikana käytetään suonensisäisesti

hydrokortisonia 1mg/kg joka 6. tunti sekä 0,01 % desmopressiinisilmätippoja annoksella 1 tippa/silmä joka 8. tunti. Kissan veren elektrolyyttejä sekä osmolaliteettia monitoroidaan tiiviisti. Leikkauksen jälkeen korvaushoitona kotona käytetään desmopressiinin lisäksi tyroksiinia 10µg/kg suun kautta 12 tunnin välein sekä kortisoniasetaattia 1mg/kg suun kautta 12 tunnin välein. Kortisonia lasketaan 4 viikon kuluessa annokseen 0,25mg/kg kahdesti päivässä. Desmopressiini jätetään pois 2 viikon kuluttua. Kontrollikäyntiä, missä tarkistetaan kilpirauhas- ja elinarvot sekä virtsan kortisoli-kreatiniinisuhde, suositellaan 2-3 kuukauden kuluttua leikkauksesta (Meij ym. 2001).

Osalla kissoista aivolisäkkeen poistolla saavutettiin täysi paraneminen (Meij ym. 2005) ja osalla myös diabetes mellitus parantui (Meij ym. 2001, Meij ym. 2005). Joillakin insuliiniresistenssi parani (Meij ym. 2004). Muutamilla kissoilla hyperadrenokortismin oireet palasivat lievinä yli vuoden kuluttua leikkauksen jälkeen (Meij ym. 2001). Vaikka aivolisäkkeen poisto voi olla parantava hoito, sitä ei ole laajasti saatavilla kaikkialla. Eläinlääketieteen kehittyessä ja lisätutkimusten myötä aivolisäkkeen poistosta voi tulla ensisijainen hoitosuositus kissojen aivolisäkeperäisen hyperadrenokortismin hoidossa (Meij ym. 2001).

2.3.5.1.2 Lisämunuaisen poisto

Adrenalektomialla tarkoitetaan lisämunuaisen poistoa. Aivolisäkeperäisen hyperadrenokortismin ollessa kyseessä, kissalta poistetaan molemmat lisämunuaiset niiden koosta riippumatta (Duesberg ym. 1995, Watson ja Herrtage 1998, Moore ym. 2000b, Brown ym. 2012, kirjassa Feldman 2015). Lisämunuaisperäisessä hyperadrenokortismissa poistetaan toispuoleisesti vain muuttunut lisämunuainen (Duesberg ym. 1995, Watson ja Herrtage 1998). Adrenalektomia voi olla parantava hoito hyperadrenokortismissa (Duesberg ym. 1995, Brown ym. 2012), tosin mikäli molemmat lisämunuaiset poistetaan, kissa vaatii elinikäistä korvaushoitoa gluko- ja mineralokortikoideilla (kirjassa Feldman 2015). Lisämunuaisen poisto voidaan tehdä joko perinteisellä vatsaontelon avauksella (Duesberg ym. 1995, Watson ja Herrtage 1998, Moore ym. 2000b, Calsyn ym. 2010, Brown ym. 2012) tai tähystämällä (Smith ym.

2012, Mitchell ym. 2017). Ennen leikkausta tarkistetaan lisämunuaisten läheisyydessä olevat suuret verisuonet trombien ja kasvaininvaasion varalta tietokonetomografiakuvantamisella tai ultraäänitutkimuksella (katsauksessa Boland ja Barrs 2017).

Ennen lisämunuais(t)en poistoa kissalle annostellaan glukokortikoidia, jotta vältetään mahdollinen lisämunuais(t)en poistosta aiheutuva hypoadrenokortisismi. Annosteluun ja valmistamiseen on käytetty erilaisia protokollia (Calsyn ym. 2010, Brown ym. 2012, katsauksessa Boland ja Barrs 2017), mutta deksmetasoni on ensisijainen valinta, mikäli kissalle tehdään ACTH-stimulaatiokoe lähipäivinä. Tällöin kokeen tuloksen tulisi viitata hypoadrenokortisismiin (Wason ja Herrtage 1998, Guerios ym. 2015). Mikäli tulokset ovat samankaltaiset kuin ennen leikkausta tehdyssä kokeessa, kortisolia tuottavaa kudosta on jäänyt eläimeen (Watson ja Herrtage 1998). Mikäli kissalla on rinnakkainen diabetes mellitus, leikkausta seuraavan aamun insuliiniannosta lasketaan puoleen normaalista. ACTH-stimulaatiokokeen jälkeen kissalle jatketaan parenteraalista glukokortikoidilisän annostelua. Glukokortikoidi vaihdetaan suun kautta annosteltavaan prednisoloniin sitten, kun kissa on syönyt itsenäisesti ja ollut oksentamatta 24 tuntia (Guerios ym. 2015). Prednisoloni jätetään pois asteittain 6-8 viikon aikana sellaisilta kissoilta, joilta on poistettu vain yksi lisämunuaisten (katsauksessa Boland ja Barrs 2017). Molempien lisämunuaisten poiston jälkeen kissa tarvitsee glukokortikoidilisää lopun elämänsä ja tarvittava ylläpitoannos määritetään seuraavien viikkojen tai kuukausien kuluessa (kirjassa Feldman 2015).

Moleminpuolisen lisämunuaisten poistossa kissalle annostellaan leikkauksen jälkeen glukokortikoidien lisäksi mineralokortikoidi deoksikortikosteronia 2,1-2,2mg/kg lihaksensisäisesti (Calsyn ym. 2010). Annos toistetaan 21-25 päivän kuluttua ihonalaisesti. Tämän jälkeen kissan tarvitsema mineralokortikoidilisän määrä ja annosväli määritetään yksilöllisesti (kirjassa Feldman 2015). Mineralokortikoidina voidaan käyttää myös fludrokortisonia annoksella 0,1-0,3mg/kissa suun kautta kerran päivässä (katsauksessa Boland ja Barrs 2017) tai 0,1mg/kissa aamuisin ja 0,05mg/kissa iltaisin (Brown ym. 2012). Mineralokortikoidilisälle ei yleensä ole tarvetta, mikäli kissalta on poistettu vain yksi lisämunuaisten (Watson ja Herrtage 1998). Mikäli tällaisella kissalla kuitenkin esiintyy hyperkalemiaa ja/tai hyponatremiaa leikkauksen jälkeen, annetaan

sille annos deoksikortikosteronia. Mineralokortikoidia annetaan uudestaan vielä kahdesti: n. 25 päivän kuluttua 50 % pienemmällä annoksella sekä 50 päivän kuluttua jälleen 50 % edellisestä pienemmällä annoksella. Kissan elektrolyyttitasoja on monitoroitava tarkasti hoitojakson ajan (kirjassa Feldman 2015).

Leikkaushoidon jälkeen mahdolliseen rinnakkaiseen diabetes mellitukseen on suhtauduttava kuin vastikään diagnosoituun sairauteen ja insuliinin määrää pienennetään aloitusannoksen tasolle. Insuliinivastetta ei voida luotettavasti ennustaa, ennen kuin glukokortikoidilisä on lopetettu tai on ylläpitoannostuksella (kirjassa Feldman 2015). Rinnakkainen diabetes mellitus voi mennä remissioon lisämunuaispoiston jälkeen (Duesberg ym. 1995).

Lisämunuais(t)en poistoon liittyy etenkin hyperadrenokortisismipotilailla suuri leikkauskomplikaatioiden riski. Kortisolin liikatuotanto aiheuttaa ihon haurastumista ja hidastunutta haavojen paranemista sekä immuunisuppression, joka altistaa erilaisille infektioille (kirjassa Feldman 2015). Raportoituja komplikaatioita ovat verenmyrkytys, haimatulehdus, verenvuoto, hypoadrenokortisismi ja siitä seuraavat ruuansulatuskanava- ja elektrolyyttiepätasapaino-oireet, tromboembolismi, hypoglykemia sekä ihohaavojen avautuminen ja tulehtuminen (Duesberg ym. 1995, Brown ym. 2012). Komplikaatioiden vähentämiseksi ennen leikkausta kissan hyperadrenokortisismi on saatava hallintaan useamman viikon lääkehoidolla. On spekuloitu, vaikuttaako molemminpuolinen lisämunuaisten ja sitä kautta kortisolin negatiivisen palautejärjestelmän poisto aivolisäkeperäistä hyperadrenokortisismia sairastavan kissan aivolisäkekasvaimen kasvuun kiihdyttävästi (kirjassa Feldman 2015).

2.3.5.2 Lääkkeellinen hoito

2.3.5.2.1 Trilostaani

Trilostaani on synteettinen 3- β -hydroksisteroidihydrogenaasi-entsyymin inhibiittori, joka vähentää sekä glukokortikoidien synteesiä. Trilostaani toimii vain säännöllisesti annosteltuna ja sen vaikutus häviää tunneissa (kirjassa Feldman 2015).

Pienellä osalla trilostaanilla hoidetuista koirista on raportoitu lisämunuaisten nekroosia (Champman ym. 2004, Reusch ym. 2007), mutta tätä ei ole dokumentoitu kissalla. Trilostaanihoidettuja hyperadrenokortisismikissoja on kirjallisuudessa vain vähän, mutta tämä lääke on silti lääkevaihtoehtoista eniten käytetty (Skelly ym. 2003, Neiger ym. 2004, Mellett ym. 2013, Valentin ym. 2014, kirjassa Feldman 2015).

Trilostaania voidaan käyttää sekä lisämunuais- että aivolisäkeperäisen hyperadrenokortisismiin pitkäaikaiseen hoitoon, vaikka kirurgia onkin molemmissa suositelluin ja potentiaalisesti parantava hoito. Lääkkeellinen hoito voi tulla kyseeseen, mikäli kissa ei ole sopiva leikkauskandidaatti tai omistaja ei halua kirurgista hoitoa. Trilostaania käytetään myös ennen kirurgiaa 4-12 viikon ajan hyperadrenokortisismiin hallitsemiseksi ja komplikaatioriskien pienentämiseksi. Trilostaanin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvät spekulatiot sen mahdollisesta vaikutuksesta hyperadrenokortisismia sairastavan kissan aivolisäkekasvaimen kasvunopeuteen (kirjassa Feldman 2015).

Suositeltu aloitusannos on 1-2mg/kg suun kautta kerran päivässä tai jaettuna useampaan osaan ruokintakertojen (ja mahdollisten insuliinipistosten) mukaan (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Tyypillisesti kissan kirjallisuudessa käytetty trilostaaniannos vaihtelee 10-30mg/kissa kerran tai kahdesti päivässä (Skelly ym. 2003, Neiger ym. 2004, Brown ym. 2012, Mellett ym. 2013, Sharman ym. 2013), mutta viimeaikoina yksittäisillä kissoilla on käytetty suositeltuja pienempiä annoksia kolmesti päivässä hyvin tuloksin (Valentin ym. 2014, kirjassa Feldman 2015). Trilostaani on aina annosteltava ruuan kanssa tai 30 minuutin sisään aterialta parhaan imeytyvyyden takaamiseksi (kirjassa Feldman 2015). Apteekissa tehtyjä trilostaanivalmisteita ei suositella käytettäväksi potentiaalisesti vääränlaisen koostumuksen vuoksi (Cook ym. 2012).

Sekä kissan että omistajan hoitomyönteisyys on avainasemassa, sillä trilostaani-lääkitys on elinikäinen, ellei kyseessä ole väliaikainen hoitojakso ennen kirurgiaa. Satunnainen annoksen väliin jääminen ei ole haitaksi. Hoidon tavoite ei ole (pelkästään) muutokset verinäytteissä, vaan potilaan kliinisen voinnin paraneminen. Oireiden helpottumista voidaan havaita jo muutaman päivän kuluttua trilostaanin aloituksesta, vaikka täyttää remissiota ei välttämättä saavutetakaan (Neiger ym. 2004). Lääkkeen raportoituja haittavaikutuksia ovat mm. laihtuminen, virtsatieinfektiot, anoreksia, väsymys, haimatulehdus ja hypoadrenokortisismi (Neiger ym. 2004, Brown ym. 2012, Mellett ym.

2013). Pääasiassa trilostaani on kuitenkin hyvin siedetty (Skelly ym. 2003, Neiger ym. 2004, Mellett ym. 2013, Sharman ym. 2013, Valentin ym. 2014). Osa kissoista ei vastaa trilostaanilääkitykseen ollenkaan (Neiger ym. 2004).

Mikäli kissalla on rinnakkainen diabetes mellitus, ja kissaa hoidetaan trilostaanilla, insuliiniannosta on pienennettävä 50 % tai annostasoon 0,1-0,5 KY/kg/annos mahdollisen hypoglykemian välttämiseksi. Mikäli mahdollista, omistajan olisi hyvä mitata kissan verensokeri joka toinen tunti yhteensä 10 tunnin ajan 5-7 päivän välein ensimmäisen kuukauden ajan. Hyperglykemia on yleistä ja hypoglykemia viittaa insuliinin yliannokseen. Normoglykemia voi viitata siihen, että kissan insuliiniherkkyys on parantunut tai että diabetes on parantumassa (kirjassa Feldman 2015). Trilostaanilääkityksestä huolimatta hoidettujen kissojen diabetes ei yleensä parane, mutta diabeteksestä voi tulla helpommin insuliiniin vastaava (Neiger ym. 2004, Sharman ym. 2013, Valentin ym. 2014). Yksittäistapauksissa diabeteksen täydellistä paranemista on raportoitu (kirjassa Feldman 2015).

Kontrollikäyntejä suositellaan 7-10 päivän kuluttua lääkityksen aloituksesta, kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen 3-4 kuukauden välein. Ideaalitulanteessa omistaja tuo jokaiselle kontrollikäynnille edellisen yön ajalta kerätyn kissan virtsanäytteen, mistä määritetään ainakin kortisoli-kreatiniinisuhde. Vastetta kontrolloidaan ACTH-stimulaatiokokeella, joka suositellaan suoritettavaksi 2-3 tuntia trilostaanin annostelun jälkeen ja jatkossa aina samaan aikaan. Virtsanäytteen ja ACTH-stimulaatiokokeen tulosten perusteella trilostaaniannosta voidaan muuttaa tarvittaessa. Oleellisin mittari hoitovasteelle on kuitenkin kissan vointi. Mikäli annostaso on hyvä, kissan kliinisen voinnin tulisi olla selkeästi parantunut (kirjassa Feldman 2015). Yliannokseen sen sijaan viittaa voimattomuus, ripulointi, oksentelu ja huonontunut ruokahalu sekä hyperkalemia ja/tai hyponatremia (kirjassa Feldman 2015, kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017).

2.3.5.2.2 Mitotaani

Mitotaani on lisämunuaiskuoren soluille myrkyllinen lääke, joka vaikuttaa *zona fasciculataan* ja *zona reticularikseen* (kirjassa Galac ym. 2010). Mitotaania on käytetty

vaihtelevilla protokollilla aivolisäkeperäistä hyperadrenokortisismia sairastavilla kissoilla (Nelson ym. 1988, Schwedes 1997, Valentin ym. 2014). Induktiovaiheessa käytetty annos vaihtelee 20-50mg/kg/päivä ja ylläpitovaiheessa 20-50mg/kg/viikko (Schwedes 1997, Valentin ym. 2014). Haittavaikutukset kuten anoreksiaa, oksentelua, ripulointia ja letargiaa esiintyy ajoittain ja ne voivat johtua lääkkeen itsensä lisäksi myös aiheutuneesta hypoadrenokortisismista (Zerbe ym. 1987a, Schwedes 1997). Hypoadrenokortisismia estämiseksi kissaa voidaan lääkittää myös mineralokortikoidilla sekä ylläpitoannoksella glukokortikoidia ainakin väliaikaisesti. Kliiniset oireet voivat helpottua ja tarvittava insuliiniannos laskea (Schwedes 1997). Mitotaani ei ole trilostaaniin verrattuna kovin tehokas lääke eikä sen käyttöä kissan hyperadrenokortisismia hoidossa suositella ainakaan ensisijaisena lääkehoitovaihtoehtona (kirjassa Feldman 2015).

2.3.5.2.3 Muut lääkkeet

Metyraponi inhiboi sekin 11- β -hydroksylaasientsyymin toimintaa ja vähentää kortisolisynteesiä (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Metyraponia on käytetty muutaman hyperadrenokortisismikissan hoidossa. Raportoitu annos vaihtelee suun kautta 30-70mg/kg kahdesti päivässä 250mg:an per kissa (Daley ym. 1993, Moore ym. 2000b, Valentin ym. 2014). Annoshaarukan pienempää annosta tulisi käyttää 2-4 viikon ajan, minkä jälkeen tilanne kontrolloidaan, suoritetaan ACTH-stimulaatiokoe ja tarvittaessa nostetaan annosta. Haittavaikutuksia ilmenee useammin yli 70mg/kg annoksilla kahdesti päivässä, eikä tällaisia annoksia siksi suositella (kirjassa Feldman 2015). Kaikilla metyraponi ei auta poistamaan kliinisiä oireita (Valentin ym. 2014). Metyraponia voidaan käyttää stabiloimaan hyperadrenokortisismia ennen kirurgiaa (Daley ym. 1993, Moore ym. 2000b).

Ketokonatsoli on sienilääke, joka inhiboi mm. 11- β -hydroksylaasientsyymin toimintaa vähentäen steroidihormonien tuotantoa ainakin ihmisellä ja koiralla (kirjassa Feldman 2015, kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Kissalla vaikutus ei ole yhtä tehokas (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Ketokonatsolia on kokeiltu kissan aivolisäkeperäisen hyperadrenokortisismia hoidossa. Viidestä hoidetusta kissasta kolme vastasi hoitoon

osittain (kirjassa Feldman 2015). Anoreksiaa, laihtumista, oksentelua ja ripulointia esiintyy yleisesti ketokonatsolin haittavaikutuksena (Medleau ym. 1992), minkä lisäksi maksavaurioita ja trombosytopeniaa on raportoitu (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Ketokonatsolin käyttöä kissan hyperadrenokortisismien hoidossa ei suositella (kirjassa Peterson 2012).

Anestesiassa käytetyllä etomidaatilla on lisämunuaiskuoren toimintaa hillitseviä vaikutuksia, jotka on dokumentoitu myös kissalla (Moon 1997). Etomidaattia ei ole kirjallisuudessa käytetty kissan hyperadrenokortisismien lääkehoidossa, mutta se voi olla potentiaalinen vaihtoehto tulevaisuudessa.

2.3.5.3 Aivolisäkkeen säteilytys

Ionisoivaa säteilyä voidaan käyttää aivolisäkeperäistä hyperadrenokortisismia sairastavan kissan hoidossa. Säteilytysprotokollia on erilaisia. Osassa käytetään vain yhtä isoa säteilyannosta (Sellon ym. 2009, kirjassa Feldman 2015), osa käyttää pienempiä annoksia useamman hoitokerran aikana (Kaser-Hotz ym. 2000, Kaser-Hotz ym. 2002, kirjassa Feldman 2015). Säteilyhoidon aikana eläin on anestesiassa (kirjassa Feldman 2015).

Säteilyhoidon lopputulosta ei voida täysin ennustaa ja joskus voi viedä kuukausia, ennen kuin hoidon vaikutukset tulevat ilmi. Ennen säteilyhoitoa usea kissa hyötyy lääkehoidosta (trilostaani) kliinisten oireiden helpottamiseksi. Lääkehoitoa jatketaan 4-6 kuukautta viimeisen säteilyhoitokerran jälkeen (kirjassa Feldman 2015). Kirjallisuudessa on raportoitu pienehkö määrä säteilyllä hoidettuja hyperadrenokortisismikissa tapauksia (Nelson ym. 1988, Mayer ym. 2006, Sellon ym. 2009, Valentin ym. 2014, kirjassa Feldman 2015). Yleensä kissan aivolisäkekasvain vähintään pienenee säteilyhoidon jälkeen (Kaser-Hotz ym. 2000, Kaser-Hotz ym. 2002). Mahdollisen suuren aivolisäkekasvaimen aiheuttamat neurologiset oireet helpottavat tyypillisesti viikoissa-kuukausissa (Kaser-Hotz ym. 2000, Kaser-Hotz ym. 2002, Sellon ym. 2009). Kliiniset hyperadrenokortisismien oireet voivat helpottua ja säteilyhoito voi olla parantava hoito, mutta näin käy harvoin (Mayer ym. 2006). On myös tapauksia, joissa hoidolla ei saada merkittävää apua (Sellon ym. 2009, kirjassa Feldman 2015).

Samanaikainen diabetes mellitus voi säteilyhoidon jälkeen vaatia aiempaa matalampia insuliiniannoksia tai mennä remissioon (Kaser-Hotz ym. 2000, Kaser-Hotz ym. 2002, Mayer ym. 2006, Sellon ym. 2009, Valentin ym. 2014, kirjassa Feldman 2015).

Säteilyhoito vaatii asiaan perehtyneen eläinlääkärin, erityislaitteiston sekä asianmukaiset tilat hoidon tekemistä varten (kirjassa Feldman 2015). Säteilyhoidon haittavaikutuksina on raportoitu muun muassa turkin värin muutoksia, karvanlähtöä, aivonekroosia, kaihimuodostusta, korvatulehduksia ja kuulon heikkenemistä. Haittavaikutukset voivat ilmetä heti tai myöhemmin hoidon jälkeen. Kaikkiaan akuutit haittavaikutukset eivät ole yleisiä (Kaser-Hotz ym. 2000, Kaser-Hotz ym. 2002, Mayer ym. 2006, Sellon ym. 2009). Suomessa ei tämän lisensointityön kirjoitushetkellä ole mahdollisuutta eläinten säteilyhoitoon.

2.3.5.4 Iatrogeeninen hyperadrenokortisismi

Iatrogeeninen hyperadrenokortisismi aiheutuu elimistön ulkopuolisesta glukokortikoidialtistuksesta. Iatrogeenista muotoa hoidetaan jättämällä kortisonilääke pois asteittain. Kissan kliiniset oireet häviävät yleensä muutaman kuukauden kuluessa (Ferasin 2001, Lien ym. 2006).

2.3.5.5 Ennuste

Hoidettujen hyperadrenokortisismikissojen ennuste on varauksellinen (kirjassa Feldman 2015). Hoitamattomilla ennuste on huono sairauden aiheuttamien merkittävien komplikaatioiden vuoksi (Peterson ja Steele 1986, Furuzawa ym. 1992, Immink ym. 1992, Watson ja Herrtage 1998, Roccabianca ym. 2006, Fracassi ym. 2007, Cross ym. 2012, Kimitsuki ym. 2014). Hyperadrenokortisismia sairastavat kissat ovat tyypillisesti iäkkäämpiä ja niillä on usein rinnakkaissairauksia, jotka voivat heikentää hoitoennustetta (Peterson ja Steele 1986, Meij ym. 2001, Spada ym. 2010). Asiallisesti hoidetuilla potilailla ennuste voi olla hyväkin (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017).

Trilostaanilääkityksellä kissojen elinikä vaihtelee muutamasta kuukaudesta useampaan vuoteen (Neiger ym. 2004, Mellett 2013, Sharman ym. 2013, kirjassa Feldman 2015).

Yksittäistapauksissa kissa on menehtynyt viikoissa (Neiger ym. 2004). Mitotaanilääkityksellä raportoitu elinikä vaihtelee alle 2 kuukaudesta yli 5 vuoteen (Schwedes 1997, Valentin ym. 2014). Metyraponilääkityksellä yksi kissa oli elossa vähintään 10kk ja kaksi muuta olivat lääkityksellä menestyksekkäästi muutamasta viikosta useampaan kuukauteen ennen kirurgista hoitoa (Daley ym. 1993, Moore ym. 2000b, kirjassa Feldman 2015).

Aivolisäkkeen poiston jälkeen 3/9 kissasta eli yli vuoden (15kk-46kk) (Meij ym. 2001). Loput kissoista menehtyivät parin viikon sisällä tai useamman kuukauden kuluttua joko leikkauskomplikaatioihin, rinnakkaissairauteen tai yllättäen (Meij ym. 2001, Meij ym. 2004, Meij ym. 2005). Selvinneillä kissoilla hyperadrenokortisismi oli kuitenkin parantunut ja osalla myös diabetes mellitus hävisi (Meij ym. 2001).

Molemminpuolisessa lisämunuaisten poistossa yli puolet kissoista selvisi leikkauksesta ja paranivat hyperadrenokortisismista. Näiden kissojen elinikä vaihteli usean kuukauden ja yli 3 vuoden välillä (Duesberg ym. 1995, Watson ja Herrtage 1998, Moore ym. 2000b, Calsyn ym. 2010, kirjassa Feldman 2015). Muutama kissa ei selvinnyt merkittävää aikaa leikkauksen jälkeen (Watson ja Herrtage 1998, kirjassa Feldman 2015) ja osa kissoista menehtyi komplikaatioihin tai rinnakkaissairauksiin muutaman viikon tai kuukauden kuluessa (Duesberg ym. 1995, kirjassa Feldman 2015). Molemminpuolisen lisämunuaisten poiston jälkeen kissan ennusteeseen vaikuttaa merkittävästi elinikäisen lääkituksen onnistuminen (kirjassa Feldman 2015). Reilu puolet yhden lisämunuaisten poiston läpikäyneistä kissoista eli yli vuoden ja suurin kuolleisuus oli kahden ensimmäisen leikkauksen jälkeisen viikon aikana (Duesberg ym. 1995, Watson ja Herrtage 1998, Brown ym. 2012, Daniel ym. 2015, Guerios ym. 2015). Leikkauksesta selvinneillä kissoilla kliiniset hyperadrenokortisismien oireet hävisivät muutaman kuukauden kuluessa (Duesberg ym. 1995, Calsyn ym. 2010, Brown ym. 2012). Yli neljä tuntia kestävä anestesia heikentää ennustetta (Lo ym. 2014). Sen sijaan leikkausta edeltävä hypokalemia (toisin sanoen siis enemmän aldosteronia kuin kortisolia erittävä kasvain) ja uros-sukupuoli vaikuttivat positiivisesti ennusteeseen (Daniel ym. 2015). Sukupuolen merkitystä ei tosin kannata yliarvioida. Lisämunuaiskasvaimen koko ja puoli ei vaikuta ennusteeseen (Lo ym. 2014, Daniel ym. 2015).

Säteilyhoitoon vastaavilla kissapotilailla elinajanodote pitenee (Mayer ym. 2006, Sellon ym. 2009, kirjassa Feldman 2015). Sekä hyperadrenokortisismi että mahdollinen diabetes mellitus voivat parantua (kirjassa Feldman 2015). Kissojen raportoitu elinikä säteilyhoidon jälkeen vaihtelee muutamasta kuukaudesta yli kolmeen vuoteen (Kaser-Hotz ym. 2000, Kaser-Hotz ym. 2002, Sellon ym. 2009, kirjassa Feldman 2015).

3 POHDINTA

Kissan lisämunuaiskuoren liikatoimintasairaudet ovat kliinistä työtä tekevälle eläinlääkärille melko tuntematon sairausryhmä, pääasiassa harvinaisuutensa vuoksi. Hyperaldosteronismin kohdalla tunnistamista hankaloittaa erityisesti sairauden oireilun samankaltaisuus verrattuna kissalla hyvin yleiseen krooniseen munuaisten vajaatoimintaan. Korkeaa verenpainetta sekä hypokalemiaa hoidetaan hyvin usein oireenmukaisesti lääkityksellä. Diagnostiikassa tutkitaan usein peruselinavot, mutta veren aldosteronipitoisuuden mittaaminen on harvinaista. Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan löytyessä diagnostiikka jää yleensä siihen. Vatsaontelon ultraäänitutkimuksiakaan, jossa suurentunut lisämunuainen on mahdollista havaita, ei tehdä tällaisille potilaille automaattisesti. Oman haasteensa ainakin kokemattomammille ultraäänitutkimuksen tekijöille tähän tuo kissan lisämunuaisten hankala löytäminen ultraäänitutkimuksessa. Hyperadrenokortisismien kohdalla taas usein samanaikainen diabetes mellitus luo omat ongelmansa. Kliinikon diagnostiikka voi jäädä diabeteksen toteamiseen ja insuliiniresistenssiä ilmetessä saatetaan keskittyä vain insuliiniannoksen nostoon sen sijaan, että aletaan etsiä taustasyitä diabetes mellitukselle ja sen hallinnan puutteelle. Koska kissan lisämunuaiskuoren liikatoiminta on lähes aina kasvainperäinen sairaus, olisi kissan ennusteen kannalta tärkeää saada mahdollinen hyperaldosteronismi tai hyperadrenokortisismi kiinni mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Pahanlaatuinen kasvain voi ajan kanssa levitä esimerkiksi viereisiin verisuoniin hankaloittaen mahdollista leikkaushoitoa.

Kissan hyperaldosteronismia käsittelevää kirjallisuutta lukiessa yksi asia tuntuu nousevan jatkuvasti esille: kyseinen sairaus on hyvin todennäköisesti alidiagnosoitu ja

siksi epätavalliseksi määritelty. Alidiagnosointiin saattaa viitata myös se, että hyperaldosteronismitapauksia on dokumentoitu kirjallisuudessa huomattavasti vähemmän kuin hyperadrenokortisismitapauksia. Jos eläinlääkärikunta käyttäisi hyperaldosteronismin koemallina ihmistä, kissalla tulisi epäillä hyperaldosteronismia aina, kun korkealle verenpaineelle ei löydy selittävää taustasyitä tai korkea verenpaine ei vastaa kunnolla lääkehoitoon. Hyperaldosteronismi on merkittävä taustasyie ihmisen korkealle verenpaineelle etenkin hoitoon vastaamattomilla potilailla (Fogari ym. 2007, Douma ym. 2008). Tämä herättää kysymyksen, voisiko se olla yhtä merkittävässä roolissa myös kissalla? Hyperaldosteronismin esiintyvyyttä korkeaa verenpainetta sairastavien kissojen keskuudessa ei ole toistaiseksi tutkittu, mutta se olisi hyvin mielenkiintoinen tutkimuskohde. Toinen kiinnostava tutkimuskohde olisi hyperaldosteronismin esiintyvyys kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien kissojen keskuudessa, sillä useammassa lähteessä on käynyt ilmi näiden kahden sairauden jonkinlainen korrelaatio keskenään (Javadi ym. 2005, Roderick ym. 2005, Djajadiningrat-Laanen ym. 2013).

Hyperaldosteronismiepäilyn tulisi aina herätä, mikäli eläinlääkäri saa potilaakseen kissan, jonka omistaja kuvailee kissalla olevan lihasheikkouden oireita. Epäilyä vahvistaa todettu korkea verenpaine ja/tai hypokalemia. Myös kohonnut veren kreatiniinikinaasi pitoisuus, hypomagnesemia, hypofosfatemia sekä sydänperäiset löydökset kuten sivuääni tukevat hyperaldosteronismiepäilyä. Etenkin kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla kissalla hypofosfatemia on merkittävä löydös, sillä munuaisten vajaatoiminta yksinään aiheuttaa tyypillisesti fosforipitoisuuden nousua. Mikäli löydösten taustalta ei löydy selkeää muuta taustasyitä, on syytä tutkita verestä myös aldosteronipitoisuus. Hyperaldosteronismin diagnostiikassa aldosteronin ja reniinin suhteen mittausta pidetään kultaisena standardina. Mikäli myös reniinin aktiivisuuden mittaaminen onnistuu käytetyssä laboratoriossa, niin se kannattaa ilman muuta tehdä. Käytännön rajoitukset tulevat tässä kuitenkin usein vastaan, koska reniini-mittauksia ei ole yleisesti saatavilla eläinlaboratorioissa. Mikäli aldosteronipitoisuus on koholla, kissalle kannattaa tehdä ultraäänitutkimus ja etsiä viitteitä suurentuneista lisämunuaisista tai lisämunuaisen massasta. Tämä diagnostiikkakombinaatio vaikuttaa olevan hyvin käyttökelpoinen ja tarkka tapa diagnosoida hyperaldosteronismi kissalla.

Erilaiset suppressiokokeet ovat työläitä eikä niillä saavuteta merkittävää etua edellä mainittuun diagnosointipolkuun nähden. Tosin ihmisellä käytetyistä aldosteronin suppressiokokeista kaptopriiliä tai keittosuolaliuosinfuusiota ei olla tutkittu kissalla. Voi olla, että sieltä löytyisikin joku edellistä varmempi tapa diagnosoida hyperaldosteronismi yhdellä kokeella, mutta rohkenen epäillä tätä mahdollisuutta.

Kissalla hyperadrenokortisismi on hyperaldosteronismiin verrattuna vakavampi ja ulospäin selkeämmin näkyvä sairaus. Hyperadrenokortisismissa kortisolin ylenmäärä aiheuttaa kissalle tyypillisen resuisen ja pömppömahaisen ulkonäön. Hyperkortisolemia saa aikaan myös immuunisuppression, jonka seurauksena erilaiset tulehdukset voivat olla kissan riesana. Insuliiniresistentti diabetes mellitus on yleinen rinnakkaissairaus ja tuo omat haasteensa. Insuliiniresistentin diabetes mellituksen taustasyynä voi olla myös akromegalia eli kasvuhormonin liikatuotanto, joka on syytä pitää erotusdiagnoosilistalla (kirjassa Ramsey ja Herrtage 2017). Kaiken huipuksi kortisolin aiheuttama ihon oheneminen ja heikkous altistavat kissan vaarallisille ihorepeämille etenkin eläinlääkärikäynnillä, missä kissaa voidaan hieman väkisin joutua suostuttelemaan toimenpiteisiin. Mikäli kissalla on hankalasti hoitoon vastaava diabetes mellitus etenkin yhdistettynä iho-oireisiin tai niin kutsuttu ”skin fragility syndrome” eli hyvin helposti ja massiivisesti vaurioituva iho, tulisi eläinlääkärin alkaa epäilemään hyperadrenokortisismia mahdollisuutta.

Kissan hyperadrenokortisismia diagnosointi ei ole niin yksioikoista kuin hyperaldosteronismissa. On oleellista tiedostaa myös merkittävät erot koiralla melko tavallisemman hyperadrenokortisismia oirekuvaan ja patologiaan löydöksiin. Koiralla samanaikainen diabetes mellitus on harvinaista, kun taas mustapäät iholla, matala virtsan ominaispaino (<1.020), matalahko veren urea-pitoisuus, korkea AFOS-entsyymin pitoisuus, bilateraalinen alopesia sekä alttius virtsatieinfektioille ovat klassisia merkkejä koiran hyperadrenokortisismista (kirjassa Feldman 2015). Kissalla hieman kohonneet maksaentsyymiarvot, hyperglykemia ja glukosuria, kohonnut veren kolesterolipitoisuus sekä verisolujen stressileukogrammi tukevat hyperadrenokortisismiepäilyä. Tutkimuksia erilaisista suppressio- ja stimulaatiokokeista on kyllä, mutta niissä käytetty kissamäärä on melko pieni. Lisäksi tulokset ovat ajoittain ristiriitaisia ja vaste voi vaihdella riippuen siitä, onko hyperadrenokortisismi lisämunuais- vai aivolisäkeperäistä. Varsinaista

kultaista standardia kissan hyperadrenokortisismin diagnostiikkaan ei ole toistaiseksi määritetty ja se vaatisi lisää eri kokeiden tutkimuksia suuremmilla kissamäärillä. Tämä on haastavaa hyperadrenokortisismin harvinaisuuden vuoksi. Nykyisten tutkimusten valossa paremman sensitiivisyyden omaava matala-annoksen deksmetasonisuppressiokoe on kuitenkin parempi diagnostinen toimintakoe kuin ACTH-stimulaatiokoe. Parhaillaan deksmetasonisuppressiokokeen tulokset voivat lisäksi antaa osviittaa hyperadrenokortisismin taustasyystä. Kortisoli-kreatiniinisuhteen määrittäminen virtsasta on myös melko helppoa, joten se kannattanee ottaa mukaan kissan hyperadrenokortisismin rutiinidiagnostiikkaan. Kirjallisuudessa raportoitu kortisoli-kreatiniinisuhteen ja deksmetasonisuppressiokokeen yhdistävä ja kotioloissa toteutettava diagnostiikkaprotokolla on hyvin mielenkiintoinen ja se voisi olla potentiaalinen standardidiagnosointimenetelmä tulevaisuudessa edellyttäen, että kissaa on mahdollista lääkittää kotona. Yhdistelmäkoekella on mahdollista erotella myös hyperadrenokortisismin eri muodot. Tämä yhdistelmäprotokolla vaatii kuitenkin lisätutkimuksia, mutta alustavat tulokset ovat olleet lupaavia. Toinen lisätutkimuksia vaativa mutta hyvin kiehtova ja kissalle harmiton diagnosointimenetelmä voisi olla karvojen kortisolipitoisuuden mittaaminen. Asiaa on tutkittu terveillä kissoilla (Accorsi ym. 2008, Amat ym. 2017) sekä hyperadrenokortisismia sairastavilla koirilla (Corradini ym. 2013). Mikäli tätä tutkittaisiin hyperadrenokortisismia sairastavilla kissoilla ja saataisiin määritettyä selkeät ja diagnostiset viiterajat, karvojen kortisolipitoisuuden mittaaminen voisi olla mullistavaa sairauden diagnostiikan kannalta. Erityisesti kissojen kohdalla yhteistyö eläinlääkärin kanssa voi olla ajoittain haasteellista ja huomioiden kissan kortisolierityksen stressiherkkyys olisi tärkeää, että diagnostiikka olisi kissalle mahdollisimman helppoa ja harmitonta. Hyperadrenokortisismin varmistuksen jälkeen on oleellista erotella, mikä sairauden muoto on kyseessä. Siihen, mikä on paras erottelukoe, ei ole olemassa yksioikoista vastausta. ACTH:n mittaus on melko lupaava erottelukoe, mutta teknisistä syistä johtuen käytössä harvoin. Deksmetasonisuppressiokoe ja se yhdistettynä virtsan kortisoli-kreatiniinisuhteen mittaukseen voivat auttaa erottelussa, mutta eivät aina. Suuri apu erotteludiagnostiikassa on diagnostinen kuvantaminen, etenkin ultraäänitutkimus sekä magneetti- ja tietokonetomografiakuvaus. Kirjallisuuteen perehtymisen jälkeen voisin toistaiseksi yhteenvetona kissan hyperadrenokortisismin diagnostiikasta todeta, että

mikäli esitetietojen ja kliinisten oireiden perusteella epäillään hyperadrenokortisismia, tehdään kissalle deksmetasonisuppressiokoe sekä mitataan virtsan kortisoli-kreatiniinisuhde. Mikäli tulokset viittaavat hyperadrenokortisismiin, pyritään aivolisäke- ja lisämunuaisperäinen muoto erottelamaan toisistaan diagnostisen kuvantamisen avulla. Jos sairaus epäily on hyvin vahva, kissa helposti eläinlääkärissä stressaantuvaa sorttia mutta kuitenkin kotona lääkittävissä, saattaa olla mielekäästä käyttää ensimmäisenä diagnosointityökaluna seulonta- ja erottelukokeen yhdistelmää eli virtsan kortisoli-kreatiniinisuhteen ja deksmetasonisuppressiokokeen yhdistelmäprotokollaa.

Sekä hyperaldosteronismia että hyperadrenokortisismia voidaan hoitaa kirurgisesti. Lisämunuais(t)en sekä aivolisäkkeenpoisto on dokumentoitu usealta potilaalta, mutta raportoidut kissamäärät ovat silti pieniä. Hyperaldosteronismissa suositeltu ensisijainen hoito on kirurgia. Kirurgisesti hoidetuilla hyperaldosteronismikissoilla ennuste on erinomainen, mikäli ne selviävät leikkauksesta ja sen jälkeisestä parista viikosta. Hyperadrenokortisismikissoilla selkeää ensisijaishoitoa ei ole määritelty. Näillä kissoilla on huomattavasti enemmän hankaloittavia tekijöitä, kuten ihovaurioita ja jatkuva immuunisuppressio, jotka heikentävät leikkausennustetta. Mikäli kissa kuitenkin selviää leikkauksesta ja kriittisistä viikoista sen jälkeen, ennuste on yleensä hyvä. Lisämunuaisten poisto ei ole tavallinen toimenpide, puhumattakaan aivolisäkkeen poistosta. Pikaisella etsinnällä aivolisäkkeen poisto on Euroopassa mahdollista tehdä kissalle ainakin Hollannissa ja Iso-Britanniassa. Myöskään säteilyhoitoa aivolisäkeperäiseen hyperadrenokortisismiin ei ole saatavilla Suomessa ainakaan tällä hetkellä. Hyperadrenokortisismin lääkehoitokaan ei ole ongelmatonta, sillä lääkkein hoidettuja ja dokumentoituja kissatapauksia on rajoitetusti. Trilostaani on eniten käytetty lääke ja sillä on myös raportoitu melko hyviä hoitotuloksia, joten sitä voidaan pitää ensisijaisena lääkevaihtoehtona. Metyraponin käytöstä olisi mielenkiintoista saada lisää tutkimusdataa, mutta ilmeisesti saatavuus on ongelma tämän lääkkeen kohdalla. Etomidaattia ei ole käytetty hyperadrenokortisismin hoidossa, mutta koska sillä on potentiaalisia lisämunuaiskuoren toimintaa hillitseviä vaikutuksia, se saattaa olla hyödyllinen tämän sairauden hoidossa. Kirjallisuuden perusteella, Suomen hoitomahdollisuudet huomioiden ja varovaisena yhteenvetona toteaisin, että mikäli

kissa on sopiva leikkauskandidaatti, sairaus ei ole hyvin komplisoitunut ja tarvittava kirurginen osaaminen on käytettävissä, leikkaushoitoa voidaan suositella etenkin hyperaldosteronismia ja lisämunuaisperäistä hyperadrenokortisismia sairastaville kissoille. Mikäli kissan lääkitys onnistuu sen loppuelämän ajan eikä kissalla ole neurologisia oireita, myös aivolisäkeperäisen hyperadrenokortismin hoitoa lisämunuaiskirurgialla kannattaa harkita.

4 LÄHDELUETTELO

- Accorsi P, Carloni E, Valsecchi P, Viggiani R, Gamberoni M, Tamanini C, Seren E. Cortisol determination in hair and faeces from domestic cats and dogs. *Gen Comp Endocrinol* 2008, 155: 398-402.
- Amat M, Garca A, Garca-Morato C. Hair cortisol in cats as a measure of chronic stress: a pilot study under controlled conditions. *Proceedings of the 11th International Veterinary Behaviour Meeting, Samorin, Slovakia, 2017*: 106-107.
- Belew A, Barlett T, Brown S. Evaluation of the white-coat effect in cats. *J Vet Intern Med* 1999, 13: 134-142.
- Benchenkroun G, Fornel-Thibaud P, Dubord M, Dossin O, Fracassi F, Rannou B, Garnier F, Maurey-Guenec C, Daminet S, Rosenberg D. Plasma ACTH precursors in cats with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2012, 26: 575–581.
- Bertazzolo W, Didier M, Gelain M, Rossi S, Crippa L, Avallone G, Roccabianca P, Bonfanti U, Giori L, Fracassi F. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet Clin Pathol* 2014, 43: 453–459.
- Blois S, Dickie E, Kruth S, Allen D. Multiple endocrine diseases in cats: 15 cases (1997–2008). *J Feline Med Surg* 2010, 12: 637-642.
- Boer W, Koomans H, Dorhout M. Lithium clearance in mineralocorticoid escape in humans. *Am J Physiol* 1987, 252: 382-386.
- Boland L, Barrs V. Peculiarities of feline hyperadrenocorticism - Update on diagnosis and treatment. *J Feline Med Surg* 2017, 19: 933-947.
- Boord M, Griffin C. Progesterone secreting adrenal mass in a cat with clinical signs of hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1999, 214: 666–669.
- Breitschwerdt E, Meuten D, Greenfield C, Anson L, Cook C, Fulghum R. Idiopathic hyperaldosteronism in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1985, 187: 841-845.
- Briscoe K, Barrs V, Foster D, Beatty J. Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat. *J Feline Med Surg* 2009, 11: 758-762.

- Brown A, Beatty J, Lindsay S, Barrs V. Severe systemic hypertension in a cat with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 2012, 53: 132–135.
- Brown J, Graham L, Wielebnowski N, Swanson W, Wildt D, Howard J. Understanding the basic reproductive biology of wild felids by monitoring of faecal steroids. *J Reprod Fertil Suppl* 2001, 57: 71-82.
- Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Elliott J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P, Stepien R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2007, 21: 542-558.
- Calsyn J, Green R, Davis G, Reilly C. Adrenal pheochromocytoma with contralateral adrenocortical adenoma in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010, 46: 36–42.
- Cauvin A, Witt A, Groves E, Neiger R, Martinez T, Church D. The urinary corticoid:creatinine ratio (UCCR) in healthy cats undergoing hospitalization. *J Feline Med Surg* 2003, 5: 329-333.
- Chapman P, Kelly D, Archer J, Brockman D, Neiger R. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 2004, 45: 307-310.
- Chiaramonte D, Greco D. Feline Adrenal Disorders. *Clin Tech Small Anim Pract* 2007, 22: 26-31.
- Combes A, Vandermeulen E, Peremans K, Saunders J, Daminet S, Duchateau L. Ultrasonographic measurements of adrenal glands in cats with hyperthyroidism. *Vet Radiol Ultrasound* 2012, 53: 210–216.
- Combes A, Pey P, Paepe D, Rosenberg D, Daminet S, Putcuypys I, Bedu A-S, Duchateau L, De Fornel-Thibaud P, Benckekroun G, Saunders J. Ultrasonographic appearance of adrenal glands in healthy and sick cats. *J Feline Med Surg* 2013, 15: 445–457.
- Conell J, Mackenzie S, Freel E, Fraser R, Davies E. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev* 2008, 29: 133-154.
- Cook A, Nieuwoudt C, Longhofer S. Pharmaceutical evaluation of compounded trilostane products. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012, 48: 228–233.
- Corradini P, Accorsi P, Boari A, Beghelli V, Mattioli M, Famigli-Bergamini P, Fracassi F. Evaluation of hair cortisol in the diagnosis of hypercortisolism in dogs. *J Vet Intern Med* 2013, 27: 1268-1272.
- Cross E, Moreland R, Wallack S. Feline pituitary-dependent hyperadrenocorticism and insulin resistance due to a plurihormonal adenoma. *Top Companion Anim Med* 2012, 27: 8-20.
- Daley C, Zerbe C, Schick R, Powers R. Use of metyrapone to treat pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat with large cutaneous wounds. *J Am Vet Med Assoc* 1993, 202: 956–960.
- Daniel G, Mahony O, Markovich J, Appleman E, Monaghan K, Lawrence Y, Focchi E, Weaver K, Johnston A, Parton B. Clinical findings, diagnostics and outcome in 33 cats with adrenal neoplasia (2002–2013). *J Feline Med Surg* 2016; 18: 77–84.
- Davis M, Schochet R, Wrigley R. Ultrasonographic identification of vascular invasion by adrenal tumors in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2012, 53: 442-445.

DeClue A, Breshears L, Pardo I, Kerl M, Perlis J, Cohn L. Hyperaldosteronism and Hyperprogesteronism in a Cat with an Adrenal Cortical Carcinoma. *J Vet Intern Med* 2005, 19: 355-358.

DeClue A, Martin L, Behrend E, Cohn L, Dismukes D, Lee H. Cortisol and aldosterone response to various doses of cosyntropin in healthy cats. *J Am Vet Med Assoc* 2011, 238: 176-182.

Djajadiningrat-Laanen S, Galac S, Cammelbeeck S, Van Laar K, Boer P, Kooistra H. Urinary Aldosterone to Creatinine Ratio in Cats before and after Suppression with Salt or Fludrocortisone Acetate. *J Vet Intern Med* 2008, 22: 1283-1288.

Djajadiningrat-Laanen S, Galac S, Kooistra H. Primary hyperaldosteronism - Expanding the diagnostic net. *J Feline Med Surg* 2011, 13: 641-650.

Djajadiningrat-Laanen S, Galac S, Boevé M, Boroffka S, Naan E, Ijzer J, Kooistra H. Evaluation of the Oral Fludrocortisone Suppression Test for Diagnosing Primary Hyperaldosteronism in Cats. *J Vet Intern Med* 2013, 27: 1493-1499.

Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008, 371: 1921-1926.

Dow S, Fettman M, Curtis C, Lecouteur R. Hypokalemia in cats: 186 cases (1984-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1989, 194: 1604-1608.

Duesberg C, Nelson R, Feldman E, Vaden S, Scott M. Adrenalectomy for the treatment of hyperadrenocorticism in 10 cats (1988-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1995, 207: 1066-1070.

Eger C, Robinson W, Huxtable C. Primary aldosteronism (Conn's syndrome) in a cat; a case report and review of comparative aspects. *J Small Anim Pract* 1983, 24: 293-307.

Elliott D, Feldman E, Koblik P, Samii V, Nelson R. Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. *J Am Vet Med Assoc* 2000, 216: 1765-1768.

Epstein, M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J Royal Soc Med* 2001, 94: 378-383.

Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 454-459.

Feldman, E. Hyperadrenocorticism in Cats. Teoksessa: Feldman E, Nelson R, Reusch C, Scott-Moncrieff C (toim.) *Canine and Feline Endocrinology*, 4. p. Elsevier Saunders, St. Louis 2015: 452-484.

Ferasin, L. Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short therapeutic course of methylprednisolone acetate. *J Fel Med Surg* 2001, 3: 87-93.

Finco D, Brown S, Barsanti J, Bartges J, Cooper T. Reliability of using random urine samples for "spot" determination of fractional excretion of electrolytes in cats. *Am J Vet Res* 1997, 58: 1184-1187.

Flood S, Randolph J, Gelzer A, Refsal K. Primary Hyperaldosteronism in Two Cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999, 35: 411-416.

- Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A. Prevalence of primary hyperaldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res* 2007, 30: 111-117.
- Fracassi F, Mandrioli L, Diana A, Hilbe M, Grinwis G, Gandini G. Pituitary macroadenoma in a cat with diabetes mellitus, hypercortisolism and neurological signs. *J Vet Med* 2007, 54: 359–363.
- Funder J, Carey M, Mantero H, Murad F, Reincke F, Shibata F, Stowasser F, Young F. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 1889–1916.
- Furuzawa Y, Une Y, Nomura Y. Pituitary dependent hyperadrenocorticism in a cat. *J Vet Med Sci* 1992, 54: 1201–1203.
- Galac S, Reusch C, Kooistra H, Rijnberk A. Adrenals. Teoksessa: Rijnberk A, Kooistra H (toim.) *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. 2. p. Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, Hannover 2010: 93-154.
- Gilbert R, Lim E. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Biochem Rev* 2008, 29: 103-106.
- Goossens M, Meyer H, Voorhout G, Sprang E. Urinary excretion of glucocorticoids in the diagnosis of hyperadrenocorticism in cats. *Domest Anim Endocrinol* 1995, 12: 355-362.
- Griffing G, Berelowitz B, Hudson M, Salzman R, Manson J, Aurrechia S, Melby J, Pedersen R, Brownie A. Plasma immunoreactive gamma melanotropin in patients with idiopathic hyperaldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and essential hypertension. *J Clin Invest* 1985, 76: 163-169.
- Guerios S, Souza C, Bacon N. Adrenocortical tumor in a cat secreting more than one type of corticosteroid. *J Feline Med Surg Open reports* 2015, 1: 1-5.
- Haldane S, Graves T, Bateman S, Lichtensteiger C. Profound hypokalemia causing respiratory failure in a cat with hyperaldosteronism. *J Vet Emerg Crit Care* 2007, 17: 202-207.
- Henry C, Clark T, Young D, Spano J. Urine cortisol:creatinine ratio in healthy and sick cats. *J Vet Int Med* 1996, 10: 123-126.
- Howell J, Pickering C. Calcium deposits in the adrenal glands of dogs and cats. *J Comp Pathol Ther* 1964, 74: 280-285.
- Immink W, Van Toor A, Vos J, Van Der Linde-Sipman J, Lubberink A. Hyperadrenocorticism in four cats. *Vet Quart* 1992, 14: 81-85.
- International Renal Interest Society (IRIS 2015). IRIS Staging of CKD. http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-staging-of-ckd-pdf_220116-final.pdf#page=8, haettu 4.1.2018, päivitetty 2015.
- Javadi S, Slingerland L, Beek M, Boer P, Boer W, Mol J, Rijnberk A, Kooistra H. Plasma Renin Activity and Plasma Concentrations of Aldosterone, Cortisol, Adrenocorticotrophic Hormone, and alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone in Healthy Cats. *J Vet Intern Med* 2004, 18: 625-631.

Javadi S, Djajadiningrat-Laanen S, Kooistra H, Van Dongen A, Voorhout G, Van Sluijs F, Van Den Ingh T, Boer W, Rijnberk A. Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. *Domest Anim Endocrinol* 2005, 28: 85-104.

Johnson K, Henry C, Mccaw D, Turnquist S, Stoll M, Kiupel M, Bondy P. Primary Hyperaldosteronism in a Dog with Concurrent Lymphoma. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2006, 53: 467-470.

Kaser-Hotz B, Reiner B, Hauser B, Arnold P, Lieb A, Cordt I, Lang J, Blattmann H. Radiation therapy in two cats with pituitary tumors. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2000, 142: 631-637.

Kaser-Hotz B, Rohrer C, Stankeova S, Wergin M, Fidel J, Reusch C. Radiotherapy of pituitary tumours in five cats. *J Small Anim Pract* 2002, 43: 303-307.

Kemppainen R, Peterson M. Regulation of α -melanocyte-stimulating hormone secretion from the pars intermedia of domestic cats. *Am J Vet Res* 1999, 60: 245-249.

Kimitsuki K, Boonsriroj H, Kojima D, Park C-H. A case report of feline pituitary carcinoma with hypercortisolism. *J Vet Med Sci* 2014, 76: 133-138.

Kley S, Alt M, Zimmer C, Hoerauf A, Reusch C. Evaluation of the low-dose dexamethasone suppression test and ultrasonographic measurements of the adrenal glands in cats with diabetes mellitus. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2007, 149: 493-500.

Lange M, Galac S, Trip M, Kooistra H. High urinary corticoid/creatinine ratios in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2004, 18: 152-155.

Leshinsky J, Beatty J, Fawcett A, Voss K, Makara M, Krockenberger M, Barrs V. Aldosterone and progesterone-secreting adrenocortical adenocarcinoma in a cat with a concurrent meningioma. *J Feline Med Surg Open Reports* 2016, 2: 1-7.

Lien Y, Huang H, Chang P. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 12 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006, 42: 414-423.

Lo A, Holt D, Brown D, Schlicksup M, Orsher R, Agnello K. Treatment of Aldosterone-Secreting Adrenocortical Tumors in Cats by Unilateral Adrenalectomy: 10 Cases (2002-2012). *J Vet Intern Med* 2014, 28: 137-143.

Lourenço B, Randall E, Seiler G, Lunn K. Abdominal ultrasonographic findings in acromegalic cats. *J Feline Med Surg* 2015, 17: 698-703.

Lowe A, Campbell K, Barger A, Schaeffer D, Borst L. Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. *Vet Rec* 2008, 162: 777-783.

MacKay A, Holt P, Sparkes A. Successful surgical treatment of a cat with primary aldosteronism. *J Feline Med Surg* 1999, 1: 117-122.

Maggio F, Defrancesco T, Atkins C, Pizzirani S, Gilger B, Davidson M. Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). *J Am Vet Med* 2000, 217: 695-702.

Matsuda M, Behrend E, Kemppainen R, Refsal K, Johnson A. Suppression of serum aldosterone following oral administration of fludrocortisone acetate in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2013, 27: 687-688.

- Mayer M, Greco D, Larue S. Outcomes of pituitary tumor irradiation in cats. *J Vet Intern Med* 2006, 20: 1151-1154.
- McKnight C, Lew L, Gamble D. Management and closure of multiple large cutaneous lesions in a juvenile cat with severe acquired skin fragility syndrome secondary to iatrogenic hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2018, 252: 210-214.
- Medleau L, Chalmers S. Ketoconazole for treatment of dermatophytosis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1992, 200: 77-78.
- Meij B, Voorhout G, Ingh T, Rijnberk A. Transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 7 cats. *Vet Surg* 2001, 30: 72-86.
- Meij B, van Der Vlugt-Meijer R, van Den Ingh T, Rijnberk A. Somatotroph and corticotroph pituitary adenoma (double adenoma) in a cat with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *J Comp Pathol* 2004, 130: 209-215.
- Meij B, Van Der Vlugt-Meijer R, Van Den Ingh T, Flik G, Rijnberk A. Melanotroph pituitary adenoma in a cat with diabetes mellitus. *Vet Pathol* 2005, 42: 92-97.
- Mellett K, Bruyette D, Stanley S. Trilostane therapy for treatment of spontaneous hyperadrenocorticism in cats: 15 cases (2004-2012). *J Vet Intern Med* 2013, 27: 1471-1477.
- Middleton D, Watson A, Howe C, Caterson I. Suppression of cortisol responses to endogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone. *Can J Vet Res* 1987, 51: 60-65.
- Mitchell J, Mayhew P, Culp W, Case J, Singh A, Fuller M, Maggiore A. Outcome of laparoscopic adrenalectomy for resection of unilateral noninvasive adrenocortical tumors in 11 cats. *Vet Surg* 2017, 46: 714-721.
- Moon P. Cortisol suppression in cats after induction of anesthesia with etomidate, compared with ketamine-diazepam combination. *Am J Vet Res* 1997, 58: 868-871.
- Moore L, Biller D, Smith T. Use of abdominal ultrasonography in the diagnosis of primary hyperaldosteronism in a cat. *J Am Vet Med* 2000a, 217: 213-215.
- Moore L, Biller D, Olsen D. Hyperadrenocorticism treated with metyrapone followed by bilateral adrenalectomy in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2000b, 217: 691-694.
- Neiger R, Witt A, Noble A, German A. Trilostane therapy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 5 cats. *J Vet Intern Med* 2004, 18: 160-164.
- Nelson R, Feldman E, Smith M. Hyperadrenocorticism in cats: seven cases (1978-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1988, 193: 245-250.
- Okada Y, Kobayashi M, Sawamura M, Arai T. Comparison of Visceral Fat Accumulation and Metabolome Markers among Cats of Varying BCS and Novel Classification of Feline Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Vet Sci* 2017, 4: 1-9.
- Peterson M. Feline hyperadrenocorticism. Teoksessa: Mooney C, Peterson M (toim.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, 4. p. British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham 2012: 190-198.

- Peterson M, Steele P. Pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1986, 189: 680–683.
- Peterson M, Graves T. Effects of low dosages of intravenous dexamethasone on serum cortisol concentrations in the normal cat. *Res Vet Sci* 1988, 44: 38-40.
- Peterson M, Kemppainen R. Comparison of intravenous and intramuscular routes for administering cosyntropin for corticotropin stimulation testing in cats. *Am J Vet Res* 1992a, 53: 1392-1395.
- Peterson M, Kemppainen R. Comparison of the immunoreactive plasma corticotropin and cortisol responses to two synthetic corticotropin preparations (tetracosactrin and cosyntropin) in healthy cats. *Am J Vet Res* 1992b, 10: 1752-1755.
- Peterson M, Kemppainen R. Dose response relation between plasma concentrations of corticotropin and cortisol after administration of incremental doses cosyntropin for corticotropin stimulation testing in cats. *Am J Vet Res* 1993, 54: 300-304.
- Peterson M, Kintzer P, Foodman M, Piccolie A, Quimby F. Adrenal function in the cat: comparison of the effects of cosyntropin (synthetic ACTH) and corticotropin gel stimulation. *Res Vet Sci* 1984, 37: 331-333.
- Ramsey I, Herrtage M. Feline Hyperadrenocorticism. Teoksessa: Ettinger S, Feldman E, Cote E (toim.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult*. 8. p. Saunders, St. Louis 2017: 1811-1818.
- Rand J, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J Vet Intern Med* 2002, 16: 123-132.
- Reimer S, Pelosi A, Frank J, Steficek B, Kiupel M, Hauptman J.. Multiple endocrine neoplasia type I in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2005, 227: 101-104.
- Renschler J, Dean G. What is your diagnosis? Abdominal mass aspirate in a cat with an increased Na:K ratio. *Vet Clin Pathol* 2009, 38: 69-72.
- Reusch C, Sieber-Ruckstuhl N, Wenger M, Lutz H, Perren A, Pospischil A. Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Vet Rec* 2007, 160: 219-224.
- Reusch C, Robben J, Kooistra H. Endocrine Pancreas. Teoksessa: Rijnberk A, Kooistra H (toim.) *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. 2. p. Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, Hannover 2010: 155-185.
- Rijnberk A, Voorhout G, Kooistra H, Van Der Waarden R, Van Sluijs F, Ijzer J, Boer P, Boer W. Hyperaldosteronism in a cat with metastasised adrenocortical tumour. *Vet Q* 2001a, 23: 38-43.
- Rijnberk A, Kooistra H, Van Vonderen I, Mol J, Voorhout G, Van Sluijs F, Ijzer J, Van Den Ingh T, Boer P, Boer W. Aldosteronoma in a dog with polyuria as the leading symptom. *Domest Anim Endocrinol* 2001b, 20: 227-240.
- Roccabianca P, Rondena M, Paltrinieri S, Pocacqua V, Scarpa P, Faverzani S, Scanziani E, Caniatti M. Multiple endocrine neoplasia type-I-like syndrome in two cats. *Vet Pathol* 2006, 43: 345–352.

- Roderick A, Harvey A, Tasker S. Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *J Feline Med Surg* 2005, 7: 173-182.
- Roesch D, Tian Y, Zheng W, Shi M, Verbalis J, Sandberg K. Estradiol Attenuates Angiotensin-Induced Aldosterone Secretion in Ovariectomized Rats. *Endocrinology* 2000, 141: 4629-4636.
- Rose S, Kyles A, Labelle P, Pypendop B, Mattu J, Foreman O, Rodriguez C, Nelson R. Adrenalectomy and Caval Thrombectomy in a Cat With Primary Hyperaldosteronism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007, 43: 209-214.
- Rossmeis J, Scott-Moncrieff J, Siems J, Snyder P, Wells A, Anothayanontha L, Oliver J. Hyperadrenocorticism and hyperprogesteronemia in a cat with adrenocortical adenocarcinoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000, 36: 512-517.
- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Esteban V, Mezzano S, Egido J. Renin-Angiotensin System and Renal Damage: Emerging Data on Angiotensin II as a Proinflammatory Mediator. *Contrib Nephrol* 2001, 135: 123-137.
- Scansen B. Feline Hypertension. Teoksessa Susan Little (toim.) *August's Consultations in Feline Internal Medicine Volume 7*. Elsevier Saunders, St. Louis 2016: 394-402.
- Schaer M, Ginn P. Iatrogenic Cushing's syndrome and steroid hepatopathy in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999, 35: 48-51.
- Schoemaker N, Teerds K, Mol J, Lumeij J, Thijssen J, Rijnberk A. The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol Cell Endocrinol* 2002, 197: 117-125.
- Schoeman J, Evans H, Childs D, Herrtage M. Cortisol response to two different doses of intravenous synthetic ACTH (tetracosactrin) in overweight cats. *J Small Anim Pract* 2000, 41: 552-557.
- Schultz R, Wisner E, Johnson E, Macleod J. Contrast-enhanced computed tomography as a pre-operative indicator of vascular invasion from adrenal masses in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2009, 38: 738-746.
- Schwedes C. Mitotane (o,p'-DDD) treatment in a cat with hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 1997, 38: 520-524.
- Schäcke H, Döcke W-D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002, 96: 23-43.
- Scott D, Kirk R, Bentinck-Smith J. Some effects of short-term methylprednisolone therapy in normal cats. *Cornell Vet* 1979, 69: 104-115.
- Sellon R, Fidel J, Houston R, Gavin P. Linear-accelerator-based modified radiosurgical treatment of pituitary tumors in cats: 11 cases (1997-2008). *J Vet Intern Med* 2009, 23: 1038-1044.
- Sharman M, Fitzgerald L, Kiupel M. Concurrent somatotroph and plurihormonal pituitary adenomas in a cat. *J Feline Med Surg* 2013, 15: 945-952.
- Skelly B, Petrus D, Nicholls P. Use of trilostane for the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat. *J Small Anim Pract* 2003, 44: 269-272.

- Smith M, Feldman E. Plasma endogenous ACTH concentrations and plasma cortisol responses to synthetic ACTH and dexamethasone sodium phosphate in healthy cats. *Am J Vet Res* 1987, 48: 1719-1724.
- Smith R, Mayhew P, Berent A. Laparoscopic adrenalectomy for management of a functional adrenal tumor in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2012, 3: 368-372.
- Snyckers F. Transsphenoidal selective anterior hypophysectomy in cats for microsurgical training: technical note. *J Neurosurgery* 1975, 43: 774-777.
- Sowers J, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009, 150: 776-783.
- Spada E, Proverbio D, Giudice C, Digiancamillo M, Lodi M, Perego R. Pituitary-dependent hyperadrenocorticism and generalized toxoplasmosis in a cat with neurological signs. *J Feline Med Surg* 2010, 12: 654-658.
- Sparkes A, Adams D, Douthwaite J, Grufydd-Jones T. Assessment of adrenal function in cats: response to intravenous synthetic ACTH. *J Small Anim Pract* 1990, 31: 1-4.
- Syme H, Fletcher M, Bailey S, Elliott J. Measurements of aldosterone in feline, canine and human urine. *J Small Anim Pract* 2007, 48: 202-208.
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang J, Besser G, Buchanan K, Edwards C, Heath D, Jackson C, Jansen S, Lips K, Monson J, O'Halloran D, Sampson J, Shalet S, Wheeler M, Zink A, Thakker R. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM* 1996, 89: 653-669.
- Tuckermann J, Kleiman A, Mcpherson K, Reichardt H. Molecular mechanisms of glucocorticoids in the control of inflammation and lymphocyte apoptosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005, 42: 71-104.
- Usher D. Hyperadrenocorticism in a cat. *Can Vet J* 1991, 32: 326.
- Valentin S, Cortright C, Nelson R, Pressler B, Rosenberg D, Moore G, Scott-Moncrieff J. Clinical findings diagnostic test results, and treatment outcome in cats with spontaneous hyperadrenocorticism: 30 cases. *J Vet Intern Med* 2014, 28: 481-487.
- Watson P, Herrtage M. Hyperadrenocorticism in six cats. *J Small Anim Pract* 1998, 39: 175-184.
- Willemse T, Vroom M, Mol J, Rijnberk A. Changes in plasma cortisol, corticotropin, and α -melanocyte-stimulating hormone concentrations in cats before and after physical restraint and intradermal testing. *Am J Vet Res* 1993, 54: 69-72.
- William F, Young J. Endocrine Hypertension. Teoksessa Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H (toim.) *Williams Textbook of Endocrinology*. 13. p. Elsevier Saunders, Philadelphia 2015: 556-589.
- Zerbe C, Nachreicher R, Dunstan R, Dalley J. Hyperadrenocorticism in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1987a, 190: 559-563.
- Zerbe C, Refsal K, Peterson M, Armstrong P, Nachreiner R, Schall W. Effect of nonadrenal illness on adrenal function in the cat. *Am J Vet Res* 1987b, 48: 451-454.

Zimmer C, Hörauf A, Reusch C. Ultrasonographic examination of the adrenal gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. J Small Anim Pract 2000, 41: 156–160.